



связать с возможностью появления поздней дискинезии. Таким образом, теоретически может существовать связь между применением клозапина и поздней дискинезией [28].

Рisperидон

Исследования с фиксированной дозировкой показали, что рисперидон, назначаемый по 6-8 мг/сут, редко вызывает ЭПС. Меньшие дозировки препарата обладают меньшей терапевтической эффективностью. При дозировках свыше 10 мг/сут частота возникновения ЭПС приближается к таковой при применении нейролептиков [29, 30]. В одном из последних исследований показано, что при дозировках рисперидона до 10 мг/сут частота возникновения ЭПС не выше, чем при применении плацебо [31]. А дозировки свыше 16 мг/сут, по сравнению со стандартными не обладают никаким преимуществом в терапевтической эффективности, но чаще вызывают острую ЭПС [32]. Эти факты побудили некоторых специалистов к утверждению о том, что рисперидон можно назвать атипичным нейролептиком только при использовании низких дозировок. Casey отметил: "Хотя рисперидон и обладает достаточно узким диапазоном между терапевтическим действием и вызыванием ЭПС, он тем не менее имеет намного больше преимуществ, чем типичные нейролептики, которые зачастую имеют намного меньший индекс терапевтическая эффективность/побочные эффекты" [24].

Brecher собрал данные о безопасности рис-перидона (в дозировке от 7,6 до 9,4 мг/сут) при длительном применении [30], проведя семь исследований, в ходе которых больные находились под наблюдением на протяжении одного года. Он

пришел к выводу, что данные о безопасности рисперидона при длительном применении не отличаются от данных, указанных в инструкции к препарату, которые были основаны на результатах краткосрочного его применения (в среднем 8 недель). Частота возникновения ЭПС при этом не превосходила таковую при кратковременном применении препарата (по данным двух исследований с использованием двойного слепого контроля она составила 0,2%). При этом не наблюдалось осо-

бых изменений в ЭЭГ, биохимических и гематологических показателях. Длительное применение рисперидона вызывало незначительную прибавку в весе (1,8-3,3 кг).

Оланзапин

Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют, что дозировка, при которой проявляется антипсихотический эффект оланзапина ниже, чем та, при которой начинают формироваться проявления ЭПС. Однако результаты ранних клинических испытаний указывают, что пониженная способность оланзапина вызывать ЭПС соответствует нижней части кривой соотношения дозировки и клинической реакции, а при повышении дозировки препарата увеличивается необходимость в антипаркинсонических препаратах [33]. В некоторых исследованиях показано, что терапевтическая эффективность оланзапина повышается с увеличением дозировки [34]. **Таким образом, оланзапин сходен с рисперидоном по наличию терапевтического диапазона, в котором антипсихотический эффект достигается без риска формирования ЭПС. Риск появления неврологических побочных явлений повышается за пределами этого диапазона.**

В международном мультицентровом двойном слепом исследовании оланзапина для оценки эффективности терапии и выраженности ЭПС использовались шкала Simpson-Angus и Шкала акатизии Barnes'a. Больные наблюдались в период лечения острого состояния и на протяжении последующих 52 недель поддерживающей терапии. При этом применение оланзапина было связано с более низким уровнем возникновения лекарственного паркинсонизма и акатизии ($p > 0,001$), а также поздней дискинезии ($p < 0,003$) по сравнению с применением галоперидола [35].

Обобщение данных вышеуказанного мультицентрового исследования показало, что 894 больным проводилось лечение оланзапином в дозировках до 20 мг/сут, в среднем в течение 237 дней, галоперидол назначался 261 больному в дозировках до 20 мг/сут в среднем на протяжении 203 дней [36]. Обе группы составляли

длительно болеющие пациенты (в среднем более 10 лет), не различающиеся по возрасту, времени начала болезни и первой госпитализации, предыдущему лечению. Диагностические критерии Schooler и Капе и Шкала измерения патологических насильственных движений использовались для выявления дискинетической симптоматики, вызванной длительной антипсихотической терапией [37]. Частота возникновения поздней дискинезии у больных, принимавших оланзапин, была значительно ниже, чем у больных, принимавших галоперидол. Эти данные свидетельствуют об уникальном профиле оланзапина в отношении экстрапирамидной симптоматики и поздней дискинезии. Антидискинетические свойства оланзапина подтверждены при его применении в течение 6 месяцев, однако, вполне вероятно, что при более длительном применении и особенно при более высоких дозировках он может провоцировать развитие поздней дискинезии.

Сертиндол

Согласно электрофизиологическим данным, сертиндол практически не обладает способностью вызывать ЭПС [38]. Способность сертиндола, рисперидона, клозапина и галоперидола вызывать ЭПС была проверена на обезьянах Sebus, предварительно сенсibilизированных к нейролептическим средствам. Все лекарственные препараты, за исключением клозапина, вызывали дистонию и паркинсонические симптомы, но галоперидол и рисперидон обладали в 50-100 раз большей способностью вызывать эти побочные явления, чем сертиндол [39]. В большинстве клинических испытаний способность сертиндола вызывать ЭПС оценивали по числу больных (в процентах), которым назначали антипаркинсонические препараты, и по изменению первоначальных показателей по шкале Simpson-Angus и Шкале акатизии Barnes'a. Результаты ранних клинических испытаний свидетельствуют, что сертиндол практически не обладает способностью вызывать ЭПС и при дозировках до 24 мг/сут в этом отношении практически не отличается от плацебо [40-44].

Кветиапин

Клинические испытания показывают, что кветиапин обладает низкой способностью вызывать ЭПС [45]. Исследования по определению терапевтического диапазона препарата также показали, что он не вызывает ЭПС. Этот вывод основывался на следующем:

- Общем анализе показателей *шкалы Simpson-Angus*.
- Отсутствии *острых дистонических реакций*, вызванных применением лекарств.
- Ограниченном применении *антихолинергических средств*.
- Минимальном количестве побочных явлений со стороны *двигательной сферы*.

Поскольку у большинства больных, отобранных для исследования, в исходном состоянии не отмечалось побочной симптоматики, то заключение о способности кветиапина вызывать эти явления не может быть окончательным.

Зипразидон

Доклинические испытания зипразидона, а также испытания II и III фазы позволяют предположить, что этот препарат обладает низкой способностью вызывать ЭПС. Помимо этого, двигательные расстройства, которые можно было связать с применением зипразидона, были столь редки и незначительны, что не требовали назначения антихолинергических препаратов. Таким образом, можно отметить, что даже в тех редких случаях, когда применение зипразидона (в дозировках до 160 мг/сут) вызывает появление ЭПС, не возникает необходимости в антипаркинсонических препаратах, так как выраженность этих побочных явлений незначительна.

Другие побочные явления со стороны центральной нервной системы

Судорожные приступы

Исследования на животных показали, что большинство антипсихотических препаратов понижает порог возникновения у них судорожных явле-

ний. Однако даже высокие дозировки данных соединений редко вызывают подобное осложнение у людей. Применение таких соединений обычно не противопоказано больным с эпилептиформными расстройствами, хотя и требует некоторой осторожности. По нашему мнению, показанное применение антипсихотических препаратов у больных эпилепсией положительно влияет на оба типа расстройств. Случаи возникновения судорожных явлений в связи с повышением дозировки антипсихотического препарата носят исключительный характер. Незначительное снижение дозировки или дополнительное назначение противосудорожного препарата эффективно влияет на психотическую и побочную эпилептиформную симптоматику.

Клозапин обладает большей, чем другие антипсихотические препараты, способностью вызывать судорожные явления, особенно при дозировках 600-900 мг/сут. К счастью, такие дозировки намного выше стандартных терапевтических дозировок (300-400 мг/сут). Быстрое наращивание дозировки клозапина также может стать фактором, провоцирующим судорожные явления. Согласно данным производителя препарата, частота возникновения судорожных явлений в сопоставлении с суточными дозировками составляет:

- меньше 1-2% для дозировок ниже 300 мг;
- 3-4% при дозировке 300-599 мг;
- 5% при дозировке 600-900 мг.

Синдром отмены

Применение антипсихотических препаратов не связано с формированием классического синдрома отмены, который можно наблюдать при применении барбитуратов или опиоидных препаратов. Они также не формируют психологическую зависимость, как психостимуляторы (кокаин, амфетамин). Ни люди, склонные к злоупотреблению лекарственными препаратами, ни сами больные не испытывают большой любви к этим препаратам и поэтому никогда не прибегают к самостоятельному повышению их дозировок. Скорее, наоборот, они охотнее самостоятельно прервут лечение, несмотря на рекомендации врача.

Тем не менее резкое прерывание антипсихотических назначений ассоциируется с появлением определенных симптомов, обычно в течение первых 2-7 дней, включая:

- *Тошноту и рвоту.*
- *Повышенное потоотделение.*
- *Ощущения подъема или понижения температуры.*
- *Расстройство сна.*
- *Раздражительность.*
- *Головную боль.*

Резкая отмена комбинированной антипсихотической—антипаркинсонической терапии вызывает появление не более одного-двух из вышеперечисленных симптомов умеренной степени выраженности. В одном из исследований было показано, что отмена только одного антипсихотического лечения не ведет к появлению этих симптомов, возможно, вследствие продолжения антипаркинсонических назначений. Последующее, спустя 4 недели, прекращение у этих же больных антипаркинсонических назначений вызывает появление симптомов отмены. Это позволяет предположить, что данная симптоматика является синдромом отмены антипаркинсонических препаратов. Существуют указания на появление синдрома отмены у больных, принимающих только антипсихотические препараты. Следовательно, нельзя исключать возможность того, что их прекращение (возможно, из-за антихолинергических свойств) может также вызывать эти симптомы. Чтобы предотвратить возврат имевшейся ранее побочной паркинсонической симптоматики, мы рекомендуем отменять антихолинергические и особенно антипаркинсонические препараты постепенно.

Клозапин

Симптомы отмены клозапина несколько отличаются от тех, которые возникают в случае применения типичных нейролептиков [46,47]. Резкое прекращение назначений клозапина вызывает:

- *Явное обострение психотической симптоматики,*
- *Ухудшение существовавших ранее признаков поздней дискинезии (прежде всего лицевой мускулатуры).*

- Появление ряда *соматических признаков*.
- *Более быстрое появление* признаков отмены, чем в случае прекращения лечения типичными нейролептиками.

Так, например, спустя три недели после отмены галоперидола психическое и неврологическое состояние одного больного осталось без изменений [48]. У того же больного спустя одну неделю после прекращения назначений клозапина отмечалось явное ухудшение психического состояния и появление насильственных движений. Подобное обострение психотической симптоматики связывают с механизмом увеличения высвобождения дофамина. Например, изучение последствий резкой отмены лекарственных препаратов на крысах показало, что отмена клозапина вызывает повышение высвобождения дофамина в стриатум, а галоперидол — понижение [49]. Обострение дискинезии после отмены клозапина предполагает, что этот препарат, возможно, влияет на функционирование дофаминовых рецепторов в стриарной системе (которые, вероятно, ответственны за формирование дискинетических движений).

Синдром отмены возникал после прекращения лечения клозапином (от 4 месяцев до нескольких лет в терапевтических дозировках 200-900 мг/сут). В исследуемой группе больных, которые были сразу переведены на лечение рисперидоном, у одной трети больных клиническое состояние оставалось без изменений; у другой трети больных потребовалось возвращение к прежнему назначению клозапина, а оставшаяся треть получала комбинированное лечение рисперидоном с клозапином или типичным нейролептиком [50].

Некоторые работы отмечают появление холинергических симптомов "отдачи" после отмены терапии клозапином [51]. Например, перекрестное исследование профиля побочных свойств клозапина и рисперидона продемонстрировало, что в группе из 10 больных, состояние которых было предварительно стабилизировано с помощью клозапина, при переходе на рисперидон (через неделю после отмены клозапина) долгое время поступали жалобы на общее недомогание, тошноту, рвоту, понос, анорексию, плохое настроение, беспокойство и

бессонницу [52]. Само по себе назначение рисперидона не купировало эту симптоматику, и требовалось еще определенное время для того, чтобы она стала менее выраженной. По всей видимости, в этой ситуации необходимо дополнительное назначение антихолинергических средств. В ходе другого исследования было показано, что синдром отмены возникал, несмотря на постепенную, в течение трех недель, отмену клозапина (после лечения не менее двух лет) с одновременным замещением типичным нейролептиком [53]. К проблеме отмены клозапина относится также следующее:

- Возникающие обострения хуже поддаются *повторному лечению типичными нейролептиками*.
- Препараты с *антисеротонинергическими свойствами* (например, рисперидон и ципрогептадин) до некоторой степени могут быть эффективны при купировании психических и соматических проявлений синдрома отмены.
- *Скорость возникновения и тяжесть синдрома отмены* была значительно выше, чем в случаях отмены типичных нейролептиков у тех же больных.
- Обострение *чаще возникало у больных с хорошей терапевтической реакцией на типичные нейролептики*, чем у терапевтически резидентных больных.
- Во всех случаях клиническая реакция на *возобновление назначений клозапина* была достаточно быстрой и очевидной.
- *Вероятность обострения* после прекращения назначений клозапина повышалась соразмерно длительности периода поддерживающего лечения клозапином.

Клиническая картина обострения после прекращения назначений клозапина выражалась появлением полного набора психотических симптомов — параноидных идей, слуховых галлюцинаций и дезорганизации мышления. Этому предшествовал короткий продромальный период с симптомами непсихотического уровня (ощущение необычности окружающего, расстройства сна, трудность сосредоточения и беспокойство). Кроме того, ЭПС возникала у 7 из 19 больных, хотя у 5 из них эти симптомы появи-

лись при дополнительном назначении перфеназина в процессе постепенной отмены клозапина, что указывает на неспособность последнего блокировать побочное действие типичных нейролептиков. ЭПС при отмене клозапина была более выражена, чем при предшествующем лечении типичными нейролептиками. Но ни в одном из этих случаев не возникала поздняя дискинезия как проявления синдрома отмены.

Обобщение полученных данных исследования отмены терапии клозапином заставляет нас подчеркнуть следующее:

- Прекращение назначений клозапина должно проводиться *постепенно*.
- При *необходимости мгновенной отмены* клозапина врач должен быть готов к купированию быстро формирующегося выраженного психотического обострения.
- Подобные "*психозы отдачи*" должны трактоваться в рамках синдрома отмены клозапина и не имеют связи с назначаемыми вслед за клозапином другими антипсихотическими препаратами.
- Больные, у которых клиническое состояние было стабилизировано на клозапине, могут быть *безопасно и эффективно переведены* на другие антипсихотические препараты при условии постепенной, в течение нескольких недель, отмены клозапина с одновременным добавлением повышающихся дозировок другого антипсихотического препарата.

С учетом вышесказанного становится понятной рекомендация Национального института психического здоровья — больные шизофренией с положительной терапевтической реакцией на клозапин не должны переключаться на другие назначения без достаточно серьезных на то причин [54]. **Таким образом, наилучшим способом прекращения терапии клозапином является его постепенная отмена с предварительным добавлением альтернативного антипсихотического препарата.**

Рисперидон

Umbricht и Капе в своем обзоре исследований клинической эффективности и безопасности рисперидона пришли к заключению, что наи-

более часто встречающимися проявлениями отмены рисперидона были головокружение (1,5%), тошнота (1,2%) и ажитация (1,0%) [31]. Единственным сообщением о явлениях отмены при терапии рисперидоном была публикация о случае гипертонического криза после резкого прекращения лечения [55].

Седативный эффект

Седативный эффект — обычное явление, возникающее в течение первых дней назначения антипсихотических препаратов. У некоторых больных достаточно быстро развивается толерантность к этому явлению. При этом больные должны быть предупреждены о нежелательности управления автомобилем в таком состоянии. Однако чрезмерная сонливость при этом не возникает. Выраженность побочного седативного действия обратно пропорциональна потенцированности препарата. Следовательно, седативный эффект в большей степени свойствен клозапину, хлорпромазину и тиоридазину, чем флуфеназину, галоперидолу, тиапиксену или трифлуоперазину. При необходимости такое побочное действие нивелируется уменьшением дозировки препарата, переводом на менее седативные назначения или назначением препарата перед сном. Седативный эффект антипсихотических препаратов в большей степени проявляется у здоровых лиц и, напротив, может парадоксально активировать психические функции у тяжелых больных за счет редукции психотической симптоматики.

Достаточно сложно отличить изменение когнитивных функций вследствие психоза от изменений, вызванных действием психотропных препаратов. Такие явления, как расстройства сна, причудливые сновидения, нарушение психомоторных функций, усиление психотических переживаний, расстройства ориентировки и сомнамбулизм, могут наблюдаться как во время антипсихотической терапии, так и вне ее. Кажущееся ухудшение психотического состояния может быть не психопатологическим проявлением, а элементом акатизии. Расстройства

ориентировки, особенно у больных пожилого возраста, могут быть проявлением антихолинергического синдрома, вызванного применением лекарственных препаратов с соответствующими свойствами.

Нарушения температурной регуляции

Нейролептический злокачественный синдром (НЗС) является острым расстройством терморегуляции и нейромоторных функций, которое без лечения часто (около 21%) может иметь летальный исход. **Вероятно, правильнее было бы называть это состояние "гиподофаминергическим, гипертермическим синдромом".**

К наиболее частым проявлениям НЗС относятся:

- *Повышение температуры* часто более 40°C.
- *Выраженная ригидность мышц.*
- *Расстройство сознания* с нарушением контакта с окружающей средой, иногда прогрессирующее вплоть до коматозного состояния.
- *Вегетативные расстройства* в виде колебания АД, учащенного дыхания, повышенного потоотделения и др.

НЗС возникает при применении различных препаратов, включая атипичные нейролептики, такие как тиаприд, сульпирид и клозапин. В меньшей степени это относится к рисперидону [56-58]. НЗС может также возникать вследствие применения препаратов — блокаторов дофамина не в качестве антипсихотического лечения: фенотиазины в качестве противорвотного средства (прохлорперазин), антипсихотические препараты как дополнительные средства при анестезии (дроперидол), амоксапин как антидепрессант, имеющий метаболит с нейролептическими свойствами. Сообщалось также о способности флуоксетина вызывать НЗС, возможно, путем непрямого действия на DA нейроны через повышение активности серотонина. Средства, истощающие дофаминовую систему (резерпин), могут вызывать НЗС. Резкое уменьшение или прекращение антипаркинсонических назначений может также провоцировать возникновение НЗС. Это позволяет предположить, что причиной НЗС является снижение

тонуса дофаминергической системы и может свидетельствовать о возможной полезности агонистов дофамина. Существуют, как это ни парадоксально, сообщения о возникновении НЗС при применении кокаина и амфетамина.

Keck и др. сообщают, что частота возникновения НЗС у больных, леченных нейролептиками, колеблется от 0,02% до 2,4%, в среднем 0,67% [59]. В данном случае речь идет скорее о некоторой переоценке, потому что выборки больных, в которых случаи НЗС неизвестны, как правило, в подобных обобщениях не учитываются. Для получения более точных данных требуется проведение обширных эпидемиологических исследований. Около 40% больных с НЗС страдали аффективными расстройствами. Соотношение мужчин и женщин с НЗС составило 3:2, а средний возраст равнялся 40 годам. К другим факторам риска возникновения НЗС относятся:

- Наличие признаков *органического* заболевания ЦНС.
- *Ажитация.*
- *Дегидратация.*
- Дозировки, скорость и способ введения и применяемых *нейролептических препаратов.*
- *Сочетанное использование психотропных препаратов* (например, лития).

НЗС может возникать на любом этапе лечения, однако в 80% случаев он проявляется в течение первых двух недель лечения или после резкого повышения дозировки препарата. Обычно симптоматика НЗС развивается в течение 24-48 ч и продолжается в среднем до 7-14 дней, хотя может растягиваться и на период до 30 дней. При использовании депо препаратов продолжительность данного состояния увеличивается в два раза. У больных с НЗС почти всегда обнаруживают повышение уровня креатинин фосфокиназы до 2000-15000. Нормальный уровень креатинин фосфокиназы свидетельствует об отсутствии НЗС. Однако эта высокочувствительная реакция не является специфичной и может показывать повышение показателя при интенсивных физических нагрузках, двигательном возбуждении, дистонических реакциях и т.д. При НЗС повышается также уро-

вень активности трансаминаз и лактат дегидрогеназы, что свидетельствует о вовлеченности печени. Общее количество лейкоцитов повышается до 15000-30000 со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево примерно в 40% случаев. Показатели ЭЭГ, как правило, в норме.

Дифференциальный диагноз

Быстрое развитие мышечной ригидности и повышение температуры могут наблюдаться при *злокачественной гипертермии*, возникающей при ингаляции анестетических средств или сукцинилхолина. К другим дифференциально-диагностическим объектам относятся:

- Летальная кататония.
- Тепловой удар.
- Вирусный энцефалит.
- Столбняк.
- Другие инфекционные заболевания.

Лечение

Залогом успешного лечения является ранняя диагностика НЗС и своевременная отмена препарата, который вызвал это состояние. Также должны быть незамедлительно предприняты дополнительные мероприятия. Необходимо избегать антихолинергического воздействия некоторых вспомогательных препаратов, которые могут провоцировать дальнейший подъем температуры и ухудшение психического состояния. Больной должен быть немедленно госпитализирован для обеспечения интенсивного наблюдения и проведения симптоматической терапии.

Основной целью вспомогательных мероприятий должна быть нормализация температуры. Для этого больного укутывают влажными простынями, обкладывают пакетами со льдом и т.д. При возникновении соответствующих осложнений больному назначают кислород с искусственной вентиляцией легких или без нее.

Лекарственная терапия

В связи с клинической спецификой НЗС трудно организовать фармакологические исследования с контрольными группами. Большинство специалистов предлагают выборочное назначение следующих препаратов:

- Дантролен.
- Бромкриптин.
- Амантадин.
- Комбинации этих препаратов.

Начальная доза *дантролена* равняется 2-3 мг/кг веса и вводится в течение 10-15 мин. Общая дозировка не должна превышать 10 мг/кг в сутки в связи с возможным риском гепатотоксического действия. Диапазон терапевтической эффективности препарата составляет 0,8-10 мг/кг в сутки. Обычная пероральная дозировка *бромкриптина* равняется 2,5-10 мг три раза в день с возможным увеличением до 60 мг/сут. В некоторых случаях используют комбинацию дантролена и бромкриптина в тех же дозировках. Суммарная пероральная суточная дозировка *амантадина* составляет 200-400 мг. Изредка используют комбинацию *леводопы* и *карбидопы*, однако их эффективность при этом состоянии не доказана. 25 мг карбидопы и 100 мг леводопы назначаются от 3 до 8 раз в сутки. Назначают также блокатор кальциевых каналов нифедипин, хотя его эффективность при лечении НЗС требует дальнейших исследований [60].

Наши данные свидетельствуют о снижении уровня смертности (до 10%) при лечении НЗС дантроленом и/или дофаминергическими агонистами [61].

Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия является эффективным средством при лечении тяжелых состояний при шизофрении, депрессии, мании, кататонии. Однако вопрос об использовании этого метода при НЗС является спорным, так как известны случаи смерти больных от остановки сердца при проведении электросудорожной терапии, хотя у других отмечался положительный эффект при неотложном проведении сеанса терапии сразу после возникновения НЗС [62]. По данным нашего обзора специальной литературы, при применении электросудорожной терапии больным с НЗС уровень смертности составил 11% [63]. Это сопоставимо с 10% при специфическом медикаментозном лечении (например, дантроленом) и ниже 21% при лечении НЗС неспецифическими средствами. Воз-

можно, уровень смертности был бы ниже, если бы в некоторых случаях при электросудорожном лечении НЗС не продолжали назначения нейролептиков. **Мы хотели бы повторить, что отмена антипсихотического препарата обязательна во всех случаях возникновения малейших подозрений на формирование картины НЗС.** В любом случае электросудорожная терапия не может ухудшить состояние больного при НЗС. Скорее, наоборот, в условиях отмены при НЗС нейролептических препаратов некоторые больные с острой психотической симптоматикой нуждаются в срочных терапевтических мероприятиях, где средством первого выбора может стать электросудорожная терапия.

Возобновление лечения после перенесенного нейролептического злокачественного синдрома

Схема возобновления антипсихотического лечения после перенесенного эпизода НЗС включает:

- *Электросудорожную терапию* для психотических вариантов депрессий и других острых состояний [64].
- *Препараты лития, вальпроат натрия или карбамазепин* при лечении маниакальных состояний в рамках биполярного расстройства, шизоаффективных и шизофреноформных расстройств. Учитывая то, что больные аффективными расстройствами с психотическими включениями в большей степени подвержены риску развития поздней дискинезии или НЗС, возможно, лучшим терапевтическим выбором является *не-нейролептическое* лечение таких больных.
- При психотических маниакальных эпизодах сочетание *низких дозировок* антипсихотических препаратов с литием может быть не менее эффективным, чем высокие дозировки антипсихотического препарата, и, вероятно, при этом значительно снижающим риск повторного развития НЗС [65].

При необходимости возобновления назначений антипсихотического препарата это следует делать не раньше, чем через две недели.

При этом предпочтительным является использование препарата другого класса, менее потенцированного (например, тиоридазина) и в меньших дозировках. Больной также может быть переведен на назначения новых атипичных антипсихотических препаратов, которые редко вызывают НЗС.

Лучше всего возобновлять антипсихотические назначения в стационарных условиях, начиная с *наименьших дозировок с постепенным их наращиванием*. При этом необходимо внимательно следить за температурой больного и его неврологическим и психическим статусом. Не следует опасаться, что низкие дозировки не приведут к желательному терапевтическому эффекту. По современным данным, низкие дозировки антипсихотических препаратов могут быть более эффективными, чем высокие (например, при назначении трифлуоперазина) [66].

К альтернативному назначению *клозапина* необходимо подходить с осторожностью, поскольку существуют три сообщения о случаях возникновения НЗС при монотерапии этим препаратом [67-69]. Известно также, что клозапин у 10-15% больных вызывает незначительную обратимую *гипертермию* на 5-15-й день применения (обычно на 0,5-1°C, но не выше 40°C) с дальнейшим возвратом к прежней температуре. Можно также рекомендовать использование *бензодиазепинов*, которые в комплексном лечении позволяют значительно понизить дозировку нейролептического препарата.

Мы также предлагаем с профилактической целью продолжение назначений бромкриптина на период до шести недель после перенесенного НЗС.

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейролептики и антидепрессанты блокируют центральные и периферические мускариновые холинергические рецепторы, вызывая различные антихолинергические побочные явления, включая:

- Расстройство зрения.
- Сухость во рту.
- Запоры.
- Задержку мочеиспускания [70].

Эти явления больше всего беспокоят больных в начале лечения. В дальнейшем у больных может развиваться толерантность к подобному действию препаратов. Ощущение сухости во рту вызывает наибольшее число жалоб. Элементарные советы (например, чаще полоскать рот, использовать жевательную резинку и т. д.) позволяют больным легче переносить лечение.

Гиперсаливация

Приблизительно одна треть больных при лечении клозапином испытывает *гиперсаливацию* как днем, так и ночью. Чаще всего выраженность этого явления достаточно умеренная, и обычно оно обратимо без дополнительных вмешательств, но в некоторых случаях такое повышенное слюноотделение может стать причиной самостоятельного прекращения лечения. Можно прибегнуть также к снижению дозировки препарата или дополнительному назначению антихолинэргических препаратов и амитриптилина.

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ортостатическая гипотензия

Постуральная гипотензия и сопутствующая тахикардия чаще всего возникают при использовании относительно высоких дозировок низкостимулирующих препаратов (клозапин, хлорпромазин), обладающих α -адреноблокирующим действием. Этот феномен проявляется при первом приеме препарата и может длиться на протяжении последующих 2-3 дней. Затем у больного формируется толерантность к гипотензивному действию препарата. Наиболее выражено это действие проявляется у больных пожилого возраста или при парентеральном введении препаратов. Для предотвращения этого осложнения терапевтически эффективная дозировка препарата должна достигаться путем

постепенного, в течение 10-15 дней, наращивания и дробного приема в течение дня. Например, назначение клозапина проводится по следующей схеме: 12,5 мг дважды в день в течение первых двух дней, 25 мг три раза в день в течение нескольких последующих дней и т.д. до достижения дозировки в 300 мг/сут, разделенной на несколько приемов на протяжении дня. При такой схеме назначений гипотензивный эффект проявляется только у 3-5% больных и, как правило, в умеренной степени.

Ортостатическая гипотензия опасна тем, что приводит к головокружениям и падениям больных, и несмотря на то, что встречается редко, является статистически значимым компонентом общей заболеваемости.

Скорее всего, в основе этого осложнения лежит механизм блокирования α -адренергических рецепторов [71].

Лечение

Больные должны получить следующие инструкции:

- Вставать с постели следует медленно.
- Необходимо сперва занять сидячее положение, свесив ноги с постели.
- Каждый этап перехода в положение стоя должен выполняться не быстрее 1 мин.
- При ощущении головокружения необходимо занять сидячее или лежащее положение.
- При передвижении больной может опираться на палку.

Острые ортостатические явления купируются, когда больной лежит с поднятыми вверх ногами. Возможно также использование сосудосуживающих препаратов.

Нарушения сердечного ритма

Больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями до назначения антипсихотических препаратов требуется обязательное электрокардиографическое исследование. Известны изменения показателей ЭКГ при приеме тиоридазина в дозировках свыше 300 мг/сут, некоторые нейролептики вызывают также желудочковую тахикардию [71].

Существуют клинические данные (однако, недостоверные) о том, что клозапин может вызывать инверсию Т-волны, а рисперидон и сертиндол — удлинение интервала QT. Клиническое значение этих эффектов пока остается неясным. Здравый смысл подсказывает, что для предотвращения возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе отмены антипсихотических препаратов эта процедура должна проводиться постепенно [72].

Рisperидон может вызывать гипотензию вследствие своего α -адреноблолирующего действия [73]. Можно говорить о повышенном риске гипотензии при применении рисперидона у больных пожилого возраста при указаниях в анамнезе на сердечно-сосудистые заболевания, гипотензию и изменения на ЭКГ и прием препаратов-блокаторов кальциевых каналов. В одном сообщении отмечено, что при терапии рисперидоном 122 больных пожилого возраста частота встречаемости гипотензивного синдрома составила 28,7%, а симптоматической ортостатической гипотензии — 9,8%. В большей степени падение артериального давления отмечалось у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у тех, кто принимал серотонинергические антидепрессанты и вальпроаты ($p=0,03$) [74]. В отличие от симптоматической ортостатической гипотензии возникновение гипотензивного синдрома, возможно, связано с фармакодинамическими особенностями у больных пожилого возраста. Дозировка рисперидона у пожилых больных должна равномерно дробно распределяться в течение дня и повышаться не более чем на 0,25–0,5 мг в неделю [75].

Внезапную смерть редко связывают с антипсихотическими препаратами. Чаще всего это явление связано с фибрилляцией желудочков. Статистически случаи внезапной смерти среди психически больных со времени появления антипсихотических препаратов не увеличились. До настоящего времени не существует объективных данных, свидетельствующих о том, что это может быть следствием применения психотропных препаратов, а не статистическое совпадение.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Очень редко могут возникать различные дерматологические эффекты, включая уртикарную, макулопапулезную, петехиальную сыпь и отеки, и, как правило, на ранних этапах лечения. У персонала, который работает с хлорпромазином, может возникать контактный дерматит. У некоторых больных, принимающих хлорпромазин, повышается фоточувствительность и при длительном пребывании на солнце они могут получить тяжелые солнечные ожоги. Следовательно, таким больным не рекомендуется длительное пребывание на солнце [70].

Специфические кожные и офтальмологические изменения, связанные с применением хлорпромазина

Сочетанные кожные и офтальмологические изменения являются одновременной реакцией на воздействие солнечного света и длительное применение хлорпромазина. При этом возникает своеобразная металлически серая и голубая пигментация открытых частей лица и рук. Гистологические исследования кожи выявляют образования, напоминающие мелатониновые пигментные гранулы, но не идентичные им.

Офтальмологические изменения при длительном применении больших дозировок хлорпромазина выражаются в появлении бледно-коричневых зернистых гранул в области хрусталика и роговицы, которые обнаруживаются только при исследовании с помощью щелевой лампы. Они не имеют никакого отношения к образованиям при старческой катаракте и отличаются от них. Это часто сочетается с депигментацией кожи, не отражается на качестве зрения и не повреждает сетчатку. В течение последних двух десятилетий в связи с преимущественным использованием более высокопотенцированных нейролептических препаратов это осложнение практически не встречается. Лечение этого осложнения предполагает сокращение времени пребывания на солнце и пере-

вод больного на назначения нефенотиазиновых нейролептиков.

Офтальмологические изменения при применении тиоридазина

Более выраженные офтальмологические изменения вызывает применение тиоридазина. При дозировках свыше 800 мг/сут возникает интенсивная пигментация радужной оболочки, при которой может нарушаться зрение. В некоторых случаях даже при отмене препарата это явления необратимо. Именно по этой причине не рекомендуется применять дозировки тиоридазина свыше 800 мг/сут [70].

ЭНДОКРИННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Существующие экспериментальные данные свидетельствуют о нейроэндокринном воздействии антипсихотических препаратов, в частности, на функции половой сферы, щитовидной железы, коры надпочечников и др. Многие из этих данных получены только при испытании на животных. У людей наиболее важными побочными эффектами являются *повышение лактации и возможная импотенция*. Антипсихотические препараты проявляют подобное действие путем блокирования дофаминовых рецепторов в гипофизе, тем самым вызывая значительное повышение уровня пролактина (в основном у женщин, но также и у мужчин). Это вызывает набухание молочных желез, накопление молока и повышение лактации. Если бы каждая больная проверяла наличие этого эффекта, сдавливая молочные железы, то частота выявленных случаев этого осложнения составила бы 20-40%. Однако больные редко жалуются на такое явление, поэтому выявляемость его составляет менее 5%. Описана также гинекомастия у мужчин. В общем, повышение уровня пролактина не влечет за собой каких-либо серьезных последствий. Лечение этого осложнения состоит в уменьшении дозировки препарата или переключении на другой антипсихотический препарат.

При применении тиоридазина в связи с его влиянием на вегетативные функции описаны *задержки эякуляции*. Большинство больных неохотно предъявляют жалобы на отклонения в этой сфере, поэтому врач должен быть внимателен при выявлении данных расстройств.

Описаны изменения кривой нагрузки глюкозой, напоминающие таковые при диабете. При применении нейролептиков указывают также на возможность ложноположительных тестов на беременность.

Значительную *прибавку в весе* больных часто связывают с лекарственной терапией, но это трудно отнести исключительно на счет воздействий на эндокринную систему. В наиболее выраженных случаях переключение терапии на молиндон позволяет избежать такой прибавки в весе.

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Осложнения со стороны печени

В первые годы применения хлорпромазина желтуха отмечалась у каждого двухсотого больного. В настоящее время частота возникновения этого осложнения неожиданно снизилась до 1:1000. Желтуха возникает в течение первых 1-5 недель лечения и сопровождается такими симптомами, как общее недомогание, боль в животе, повышение температуры, тошнота, рвота и понос, что напоминает гастроэнтерит или инфекционный гепатит. К важнейшим клиническим факторам относятся:

- *Совпадение по времени* желтухи и начала лекарственной терапии.
- Отсутствие признаков увеличения размеров *печени*.
- Химические признаки *холестаза* — увеличение прямого билирубина по отношению к непрямому.
- Увеличение уровня *щелочной фосфатазы*.
- Уменьшение уровня *эстерифицированного холестерина*.
- Умеренное увеличение активности *амино-трансфераз*.

- *Эозинофилия.*
- При биопсии печени наблюдаются *билирубин-овые пробки в канальцах* с инфильтрацией эозинофилов в перипортальной зоне.

Исчезновение желтухи и восстановление печеночных функций обычно происходит в течение нескольких недель. Очень редко это явление может продлиться до 6 месяцев—1 года, но возникающие при этом признаки билирубинного цирроза по-прежнему носят обратимый характер. Это осложнение, скорее всего, имеет аллергическую природу, о чем свидетельствуют:

- *Появление признаков осложнения* в первые недели после начала лечения.
- Частое сочетание с *другими аллергическими реакциями.*
- Сочетание с периферической *эозинофилией* и инфильтрацией печени эозинофилами.
- *Пролонгированный период чувствительности* при проведении теста на аллергическую провокацию.
- *Возможность повторного осложнения* в последующие годы, вплоть до 10 лет.

В большинстве случаев данное осложнение связывают с применением хлорпромазина. У больных с повышенным риском развития печеночных осложнений (например, гепатит в анамнезе) перед началом лечения фенотиазидами необходимо иметь данные об исходном уровне функций печени. Для купирования развившейся желтухи возможен перевод больного на другой нейролептик, однако многие больные продолжали принимать тот же препарат в течение всего периода протекания желтухи без серьезных последствий [76].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Лейкопения — снижение количества лейкоцитов до 3500 на мм^3 и менее с числом гранулоцитов по меньшей мере 1500 в мм^3 . *Гранулоцитопения* — снижение количества гранулоцитов ниже уровня 1500 в мм^3 , а уровень ниже 500 в мм^3 называется *агранулоцитозом*. Антипсихотические препараты вызывают лейкопению или гранулоцитопению у 5-15% больных, что, однако, не имеет статистической значимости.

При сравнительных исследованиях частота лейкопении и гранулоцитопении, вызванных клозапином, была значительно меньше, чем при применении хлорпромазина и галоперидола [18]. При применении любого из этих препаратов у больных может развиваться падение количества лейкоцитов ниже 5000 , но чаще всего оно носит преходящий характер или не прогрессирует до уровня агранулоцитоза.

Агранулоцитоз возникает в редких случаях при применении хлорпромазина или других фенотиазинов. Наибольшему риску развития агранулоцитоза подвержены больные женского пола в пожилом возрасте, страдающие сопутствующими системными заболеваниями. Клиническая картина этого осложнения формируется очень быстро на 6-8-й неделе лечения и манифестирует в виде симптомов покраснения и изъязвлений в горле и повышения температуры. Уровень смертности высок — около 30%.

При возникновении этого состояния требуется немедленная отмена лекарственного препарата, спровоцировавшего данное осложнение, и неотложная госпитализация больного в стационар с созданием условий полного карантина и возможностями интенсивного лечения любого присоединяющегося инфекционного процесса. Допускается существование "перекрестной" чувствительности к другому фенотиазиновому препарату, хотя достаточных свидетельств этому пока не получено.

Значение еженедельного контроля крови весьма проблематично, так как развитие агранулоцитоза может быть совершенно внезапным. Применение фенотиазиновых нейролептиков в редких случаях может также вызывать тромбоцитопеническую и нетромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию и панцитопению. В этих случаях рекомендуется перевести больного на назначения нейролептиков другого химического класса.

Агранулоцитоз, связанный с применением клозапина

По данным литературы, во всем мире известно 115 случаев возникновения агранулоцитоза на фоне применения клозапина, из них 36 случаев произошли в 1975 г. Многие другие препа-

раты могут также вызывать агранулоцитоз, и в некоторых случаях развития этого осложнения больные принимали дополнительно к клозапину другие нейролептические препараты, однако осложнение приписывалось действию клозапина [72,77].

При применении клозапина необходимо регулярное полное исследование лейкоцитарной формулы (еженедельно или даже дважды в неделю), особенно в период наибольшего риска (период с 5 до 25 недель). При падении количества лейкоцитов рекомендуется проведение следующих мероприятий:

- ниже 5000 — оценка лейкоцитарной формулы не реже 3 раз в неделю;
- ниже 3500 (или падение числа гранулоцитов ниже 1500) — немедленная отмена клозапина;
- ниже 1000 (или падение числа гранулоцитов ниже 500) — немедленная госпитализация и создание условий карантина.

Факторы риска

Две трети больных, у которых развивался агранулоцитоз, были женщинами. Возникновение этого осложнения не коррелирует ни с возрастом, ни с дозировкой клозапина. Агранулоцитоз редко развивается в первые 4 недели лечения, пик частоты приходится на 5-25 недели лечения. Поэтому удобно назначать клозапин больным в пробных целях для определения возможной индивидуальной эффективности препарата сроком до 4 недель. Таким образом, отмена препарата у больных, обнаруживших устойчивость к нему, может быть произведена в те сроки, когда риск развития агранулоцитоза невелик. А у больных с ранней положительной клинической реакцией на действие клозапина риск развития агранулоцитоза является наименьшим.

Изначально уровень смертности при развитии агранулоцитоза, вызванного клозапином, составлял 40%, но к настоящему времени он снизился вдвое и, если агранулоцитоз не осложняется присоединившейся инфекцией, составляет приблизительно 15%. При клинических испытаниях клозапина в США смертность при агранулоцитозе составила 1:100 (но результаты

основаны не в выборке больных всего в 1000 человек). Необходимо отметить, что некоторые больные, перенесшие данное осложнение, в последующем хорошо переносят назначения фенотиазиновых нейролептиков, что, возможно, свидетельствует о разных механизмах влияния на лейкоциты этих двух классов препаратов.

Alvir и др. (1993) на материале 11 555 больных, принимавших клозапин, отметили частоту развития агранулоцитоза за 1 год, равную 0,80%, а за 1,5 года - 0,91%. Из 73 больных, перенесших агранулоцитоз, двое умерли от инфекционных осложнений. У 61 больного осложнение развилось в период первых 3 месяцев после начала лечения, а наибольший риск развития агранулоцитоза коррелировал с возрастом и принадлежностью к женскому полу [78]. При прекращении назначений клозапина количество лейкоцитов у больных возвращалось к нормальному уровню за 2-4 недели. Авторы исследования рекомендуют для лечения создание условий карантина, использование антибиотиков при присоединении инфекции и дополнительное назначение рекомбинантных (стимулирующих) гемопозитических факторов. Chengappa и др. оценивали влияние этих гематопозитических факторов на процесс терапии агранулоцитоза, вызванного применением клозапина [79]. Эффективность лечения в основной и контрольной группах была одинаковой, однако в основной группе с дополнительным назначением гематопозитических факторов срок пребывания в стационаре был существенно меньше.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственное взаимодействие может определяться либо фармакокинетическими, либо фармакодинамическими особенностями (или обеими одновременно). Уровень концентрации антипсихотических препаратов в плазме крови при их совместном применении с антиконвульсантами может значительно изменяться в связи с фармакокинетическим взаимодействием.

Так, назначение карбамазепина дополнительно к галоперидолу вызывает снижение уровня концентрации последнего в плазме крови, что может вызвать ухудшение клинического состояния больного [82]. Серотонинергические антидепрессанты, такие как флуоксетин или пароксетин, могут снижать уровень метаболизма антипсихотических препаратов и соответственно увеличивать их концентрацию в крови, что может приводить к токсическому действию [82]. Возможность клинически значимого ингибирующего действия антипсихотических препаратов на метаболизм трициклических антидепрессантов (и наоборот) не доказана.

Наиболее часто встречающимся примером фармакодинамического взаимодействия является дополнительное воздействие на проявления антихолинергических и антидофаминергических свойств антипсихотических препаратов. Так, дополнительное назначение антипаркинсонических средств (например, бензтропина) может вызвать токсический эффект (возникновение делириозного расстройства), а применение средств, активирующих дофаминергическую систему (например, леводопы) может противодействовать антипсихотическому и нейротоксическому эффекту нейролептиков.

Идеальным вариантом предотвращения возможных побочных проявлений лекарственного взаимодействия является использование монотерапии в тех случаях, когда это возможно. К сожалению, это не всегда приводит к оптимальным результатам. Поэтому первоочередной задачей врача при выборе лечения является оценка возможного отрицательного эффекта фармакокинетического и/или фармакодинамического лекарственного взаимодействия. В тех случаях, когда это возможно, целесообразно *понижать дозировки* обоих совместно назначаемых препаратов. Можно также использовать (при существовании выбора) назначение *альтернативного препарата* (например, для уменьшения антихолинергического действия назначать амантадин вместо бензтропина). И, наконец, при применении определенных лекарственных комбинаций целесообразно проводить *лекарственный мониторинг*. Наиболее полная оценка всех "за" и "против" любых но-

вых комбинаций лекарств основывается на индивидуальном клиническом опыте врача. Первичная информация о лекарстве всегда базируется на материале контролируемых испытаний с выбором определенной категории больных. Поэтому такой первичный клинический материал в значительной мере отличается от особенностей тех хронических больных, кому на практике приходится назначать лекарства и чья терапевтическая реакция опосредуется многочисленными факторами, включая:

- Сопутствующие *соматические заболевания*, требующие применения других лекарственных средств.
- Сочетанное использование *других психотропных препаратов*.
- *Особые физиологические состояния* больных (например, беременность).
- Одновременное злоупотребление *наркотическими веществами и алкоголем*.

Кроме того, информация о возможно важном потенциальном лекарственном взаимодействии может быть недостаточна, что требует от врача особых навыков по распознаванию, описанию и купированию тяжелых побочных проявлений лекарственного взаимодействия.

Клозапин

Этот препарат обладает широким спектром действия на различные нейротрансмиттерные системы. В этом смысле его действие напоминает хлорпромазин или тиоридазин [83]. Он также в значительной степени подвергается первичному метаболизму в печени с образованием метаболитов с малоизвестными фармакологическими свойствами. Период его полувыведения колеблется от 6 до 33 ч, а объем распределения (приблизительно 5 л/кг) значительно ниже, чем у большинства других антипсихотических препаратов. Последнее означает, что он в меньшей степени накапливается в тканях. Терапевтически эффективным уровнем концентрации исходного вещества в плазме крови считается 350 нг/мл и выше [84]. Уровень концентрации препарата в крови ниже у мужчин, в особенности курящих, чем у женщин [85].

Как правило, рекомендуется избегать назначения совместного с клозапином средств со значительным антихолинергическим действием (бензтропин) или свойством влиять на костный мозг (карбамазепин). Сообщается о токсическом эффекте при сочетании с бензодиазепинами, который может проявляться в чрезмерной седации, гиперсаливации, атаксии и в некоторых случаях в расстройстве сознания и затруднении дыхания [86-88]. К другим, возможно, клинически важным проявлениям относятся следующие варианты лекарственного взаимодействия:

- *Антиконвульсанты* (фенитоин и карбамазепин) могут снижать уровень концентрации клозапина в крови [89-91].
- Эритромицин может повышать уровень концентрации клозапина в крови, провоцируя тем самым возникновение судорожных явлений [92].
- Циметидин может повышать уровень концентрации клозапина в крови [93].
- Ююзапин может повышать уровень концентрации нортриптилина в крови [94].

Рисперидон

В табл. 5.27 и 5.28 приведены обобщенные клинически важные фармакокинетические и фармакодинамические свойства рисперидона [95]. Взаимодействие рисперидона с другими лекарствами систематически еще не изучалось, потому что проведенные контролируемые клинические испытания не предполагали сочетанного использования медикаментов. По нашим данным, существенные, клинически важные

Таблица 5.27.

Рisperидон: клинически значимые фармакокинетические особенности

Быстрое и полное всасывание (пик концентрации исходного вещества и активного метаболита через 1-3 ч)
Активный метаболит — 9-гидроксирисперидон
Концентрация в плазме крови прямо пропорциональна дозировке (как минимум до значения 16 мг/сут) (линейная фармакокинетика)
Период полувыведения около 20 ч (состояние устойчивой концентрации достигается за 5-7 дней)

Быстрое и полное всасывание (пик концентрации исходного вещества и активного метаболита через 1-3 ч)

Активный метаболит — 9-гидроксирисперидон

Концентрация в плазме крови прямо пропорциональна дозировке (как минимум до значения 16 мг/сут) (линейная фармакокинетика)

Период полувыведения около 20 ч (состояние устойчивой концентрации достигается за 5-7 дней)

проявления лекарственного взаимодействия рисперидона на сегодня не известны. С учетом его действия на ЦНС требуется осторожность в сочетанном назначении с другими лекарственными веществами с центральным механизмом действия или с приемом алкоголя. Рисперидон как α_1 антагонист, может также усиливать действие определенных противогипертензивных препаратов. Он также может препятствовать действию леводопы и антагонистов дофамина. И наконец, поскольку в его метаболизме участвует фермент P450 2D6 цитохром энзимной системы, любое средство, стимулирующее (карбамазепин) или ингибирующее (вальпроат) эту систему может влиять на клиренс рисперидона [96].

Таблица 5.28.

Фармакодинамика рисперидона: средние значения способности к рецепторному связыванию*

Тип рецептора	Рisperидон	9-гидрокси-рисперидон
Серотонин-5-HT ₂	0,12	0,22
Дофамин D ₂	3,00	4,10
Дофамин D ₁	620,00	660,00
о-адренергический	1,30	0,81
а ₂ -адренергический	7,30	15,00
Гистамин H ₁	7,90	2,10

* Меньшее значение представляет более высокую способность к связыванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В табл. 5.29 даны обобщенные наиболее важные побочные явления, связанные с применением антипсихотических препаратов, а в табл. 5.30 приводятся наиболее часто встречающиеся проявления взаимодействия антипсихотических препаратов с другими лекарственными веществами. Хотя степень дискомфорта, связанная с побочными явлениями, с трудом поддается качественной оценке, можно утверждать, что чаще всего побочное действие антипсихотических препаратов ощущается больными менее выражено, чем проявления обычной простуды.

Таблица 5.29.
Побочные действия антипсихотических препаратов

Осложнение	Наиболее тяжелое клиническое проявление	Терапевтический подход	Препарат, наиболее часто вызывающий осложнения
1	2	3	4
1. Центральная нервная система			
А. Острая ЭПС			
• Псевдопаркинсонизм	• Ригидность, брадикинезия, тремор, маскообразное лицо	• Уменьшение дозировки • Дополнительное назначение антипаркинсонического препарата	Все нейролептики, в особенности: галоперидол, флуфенезин, тиктиксен, локсапин, молиндон, перфеназин, трифлуоперазин
• Дистония	• Запрокидывание головы, глазодвигательный криз, опистотонус, выворачивание шеи	• Перевод больного на назначения другого препарата	
• Острая дискинезия	• Редко ларингиальный спазм	• Парентеральные антипаркинсонические средства	
• Акатизия	• Краткие насильственные координированные стереотипные движения мышц лица • Беспокойство, невозможность сидеть, ходьба	• β -блокаторы, диазепам	
Б. Поздние (тардивные) синдромы	• Дискинезии (обычно языка, губ, лица) • Симптомы дистонии	• Прекращение назначений • Назначение резерпина может иметь временный положительный эффект	Все нейролептики
В. Снижение порога возникновения судорожных явлений	• Судорожные явления	• Уменьшение дозировки • При необходимости постепенное повышение дозировок • Дополнительное назначение антиконвульсантов (какбамазепин, вальпроаты)	Хлорпромазин Промазин Клозапин
Г. Синдром отмены	• Желудочно-кишечные расстройства, раздражительность, головная боль, психотическая симптоматика	• Отмена антипсихотических препаратов проводится путем постепенного снижения дозировки	Клозапин

1	2	3	4
Д. Сонливость, чрезмерная седация		• Преимущественное назначение препаратов перед сном • Повысить потребление кофеина • Уменьшение дозировок • Перевод на менее седирующий препарат	Хлорпромазин Тиоридазин Клозапин Тиоридазин
Е. Нарушение познавательных функций • Центральный антихолинергический синдром	• Интоксикационные психозы • Делириозные расстройства	• Прекращение или уменьшение назначений следующих антихолинергических препаратов: антипаркинсонических антидепрессантов антипсихотических в/в физостигмин (?)	Хлорпромазин Клозапин (?) Оланзапин (?)
Ж. Расстройство терморегуляции • Нейролептический злокачественный синдром	• Гипотермия • Гипертермия, мышечная ригидность, вегетативная лабильность	• Прекращение назначений • Физические способы снижения температуры, антипиретические лекарственные средства, другая поддерживающая терапия • Дантролен, бромкриптин, другие агонисты дофамина, электро-судорожная терапия	Все препараты

2. Вегетативная нервная система

А. Антихолинергическое действие

• Нарушение аккомодации, увеличение внутриглазного давления	• Изменения зрачка, расстройство зрения	• Подбор очков (редко) • Уменьшение дозировки препарата • Уменьшение или прекращение назначений сопутствующих антихолинергических препаратов	Тиоридазин Мезоридазин Хлорпромазин Клозапин Оланзапин
• Сухость во рту	• Возможное развитие грибковых заболеваний ротовой полости	• Частое питье • Жевательная резинка	
• Запоры	• Снижение моторики кишечника	• Большие дозы слабительных препаратов • Увеличение потребляемой жидкости	

1	2	3	4
• Задержка мочеиспускания, ложные позывы • Заложенность носа	• Поздняя или угнетенная эякуляция	• Перевод на препарат с менее выраженными антихолинергическими свойствами	
Б. Вторичная блокада α-адренорецепторов • Гипотензия • Тахикардия • Бледность кожных покровов	• Головокружения, синкопальные состояния • Ортостатическая гипотензия	• Уменьшение дозировки • Перевод назначений на более потенцированный антипсихотический препарат • Использование резиновых бинтов или чулка - NB! Избегать применения норадреналина	Хлорпромазин Тиоридазин Рisperидон Кветиапин
3. Сердечно-сосудистая система А. Изменения ЭКГ Б. Трепетание желудочков В. Удлинение интервала PQ Г. Внезапная смерть (?)	• Уплотнение Т волны • Желудочковая тахикардия • Вероятная летальная аритмия (причинно-следственная связь с применением нейролептиков не доказана)	• Не имеет клинической значимости • Прекращение назначений • По возможности избегать применения низкопотенцированных антипсихотических препаратов	Тиоридазин Сертиндол Рisperидон
4. Дерматологические-офтальмологические изменения А. Дерматиты • контактный • системный • фотосенситивный	• Уртикарная, макулопапулярная, петехиальная сыпь и отек кожных покровов • Тяжелые солнечные ожоги	• Прекращение назначений • Использование в жилых помещениях защитных жалюзи • Прекращение назначений	Фенотиазины (особенно хлорпромазин)
Б. Депигментация кожи, помутнение зрачка и хрусталика	• Кожные покровы приобретают серо-голубой металлический оттенок • Белые пятна при офтальмологическом исследовании (не влияют на зрение)	• Перевод на лекарственные препараты • Избегать прямых солнечных лучей	Хлорпромазин Тиотиксен

1	2	3	4
В. Пигментарная ретинопатия	- Изменение цветоощущения - Снижение четкости зрительного восприятия - Пигментация глазного дна	- Дозировка тиоридазина не должна превышать 800 мг/сут - При появлении симптомов немедленное прекращение назначений	Тиоридазин
5. Эндокринная система			В особенности фенотиазины
А. Галакторея, гинекомастия	- Лактация - Увеличение грудных желез	Уменьшение дозировки или перевод на другой препарат	
Б. Аменорея	Расстройства менструально-го цикла	- Тест на беременность - Уменьшение дозировки или перевод на другой препарат - Уменьшение дозировки или перевод на другой препарат	Рisperидон
В. Расстройство полового влечения			
Г. Расстройство обмена глюкозы	Непонятное повышение сахара крови или изменение показателей нагрузки с глюкозой		
Д. Повышение веса, отек (?)		- Уменьшение калорийности пищи - Повышенные физические нагрузки - При чрезмерном повышении веса переключение на назначения молиндона	
6. ЖКТ	Снижение перистальтики и связанные с этим запоры		Хлорпромазин
Печень	Желтуха, сопровождающаяся общим недомоганием, повышением температуры, тошнотой, болями в животе	Прекращение назначений, переключение на нефенотиазиновые производные	
7. Гематологические изменения			
А. Агранулоцитоз	Непонятные изъязвления слизистой рта и гортани, повышение температуры, петехиальная сыпь, общее недомогание	- Еженедельный контроль формулы крови при применении клозапина - Прекращение назначений - Помещение в карантин	Клозапин
Б. Лейкопения			Хлорпромазин (редко с другими фенотиазинами, практически не возникает с нефенотиазиновыми препаратами)

1	2	3	4
		• антибиотики, поддерживающая терапия	
8. Осложнения в результате взаимодействия с другими лекарствами: • Антацидными средствами • Барбитуратами • Литием	• Необъяснимое снижение эффективности или появление признаков интоксикации	• Избегать сочетанного применения препаратов с известным синергическим или антагонистическим действием	Все препараты (особенно хлорпромазин)
9. Передозировка	Признаки появляются в течение 4–6 ч: • ЦНС: ажитация, расстройство ориентировки, делирий, мышечные подергивания, признаки дистонии, ЭПС, судорожный синдром, гипертермия • Сердечно-сосудистая система: изменения ЭКГ, аритмии, обмороки	• Промывание желудочно-кишечного тракта • Антипаркинсонические препараты (дифенингидрамин) • Нецелесообразно форсирование диуреза и гемодиализ • Липоидный диализ может иметь положительный эффект	Все антипсихотические препараты

Адаптировано по: Davis JM, Janicak PG, Lindon R, et al. Neuroleptics and psychotic disorders. In: Coyle JT, Enna SJ, eds. Neuroleptics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives. New York: Raven Press, 1983:15–64.

Таблица 5.30.
Взаимодействие антипсихотических препаратов с другими лекарственными веществами

Лекарственное вещество	Возможный механизм	Примечания
Антацидные препараты Гидроксид алюминия Гидроксид магнезии	Уменьшение всасывания	Целесообразен раздельный прием (через несколько часов) лекарств
Антихолинергические препараты	Антагонистическое действие на мускариновые холинергические рецепторы	(а) Дополнительный эффект при приеме низкпотенцированных препаратов: • Хлорпромазин • Тиоридазин • Клозапин (б) Альтернативным является назначение амантадина
Антиконвульсанты Карбамазепин и др. (например, фенитоин)	Повышает активность микроферментов (напр., P450 2D6)	(а) Повышение обмена ведет к клинически значимому снижению уровня концентрации нейролептиков (например, галоперидола) (б) При сочетании с клозапином возможно токсическое действие на костный мозг
Антиконвульсанты Вальпроат, вальпроевая кислота, дивальпроекс	Подавляет активность микроэнзимов Замещает лекарственное вещество в месте связывания с рецептором	Может увеличивать уровень концентрации антипсихотического средства в крови
Антидепрессанты Трициклические (ТЦА)	Конкурентное подавление митохондриального окисления	(а) Антипсихотические препараты могут вызывать повышение уровня концентрации ТЦА вплоть до появления токсических эффектов (б) ТЦА могут повышать уровень концентрации антипсихотических препаратов
Антидепрессанты Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Конкурентное подавление митохондриального окисления	Могут повышать уровень концентрации антипсихотических препаратов
Бензодиазепины	Возможное взаимодействие между системами ГАМК и дофамина	Расстройства дыхания при сочетании с назначениями клозапина
Антагонисты гистамина₂ рецепторов	Подавляет окислительную систему в комплексе ферментов P450 цитохром	(а) циметидин в наибольшей степени вызывает это действие (б) предпочтительно использовать ранитидин
Литий	?	Нейротоксическое действие проявляется наподобие нейролептического злокачественного синдрома
Никотин	(а) Фармакодинамический эффект на центральные холинергические и дофаминергические системы (б) ?	Уменьшает вызванный нейролептиками ЭПС Повышает клиренс галоперидола и флуфеназина

Выраженные побочные явления встречаются достаточно редко. Одним из наиболее опасных видов деятельности в нашей жизни является управление автомобилем, однако это не означает, что каждый раз, когда мы едем на работу, мы подвергаемся неминуемой опасности получить тяжелую травму или погибнуть.

Так же, как клозапин и рисперидон, все новые атипичные антипсихотические препараты имеют высокое соотношение сродства к рецепторам 5-HT₂/D₂. Таким образом, оланзапин, сертиндол, квитиапин и зипразидон имеют более высокую аффинность к 5-HT₂ рецепторам и меньшую, но отнюдь не малую, — к D₂ рецепторам [97]. Однако высокое сродство к 5-HT₂ рецепторам не исключает полностью возможность возникновения ЭПС. На этом основании Кариг предупреждает, что назначение высоких дозировок этих препаратов может свести на нет такое их положительное свойство, как минимальная способность вызывать двигательные расстройства [98]. Данные ранних клинических испытаний свидетельствуют, что в зависимости от величины дозировки каждый из этих новых препаратов может в той или иной степени вызывать ЭПС, что в некоторых случаях требует даже назначения антипаркинсонических препаратов.

При использовании новых атипичных антипсихотических препаратов нужно учитывать следующее:

- У большинства больных *порог терапевтической эффективности* этих препаратов *ниже порога возникновения ЭПС*.
- Любой из этих препаратов имеет *благоприятное соотношение эффективности и возможных побочных явлений*.
- Терапевтически эффективные дозировки этих препаратов *практически не вызывают экстрапирамидных реакций*.
- Каждый из них эффективен не только в отношении *продуктивной психотической симптоматики*, но и *негативной*, в том числе и вторичной, формирующейся под действием типичных нейролептиков.
- Побочное действие этих препаратов на *эндокринную систему минимально*.

Мы предлагаем усовершенствованную схему лечения как острых психотических состояний, так и поддерживающего и профилактического лечения (рис. 5.5 и 5.10). Можно резонно возразить, что поскольку оланзапин и сертиндол в значительно меньшей степени, чем рисперидон, могут вызывать ЭПС, то именно они должны являться препаратами первого выбора среди всех представителей новой группы. Но мы считаем, что накопленный обширный клинический опыт применения рисперидона позволяет относить его к препаратам первого звена, а оланзапин и сертиндол следует назначать в случае отрицательного результата применения рисперидона. Мы также рекомендуем пробные назначения оланзапина и сертиндола (с учетом их более благоприятного профиля побочных свойств) до перевода больного на назначения клозапина. С учетом хронического течения такого заболевания, как шизофрения необходимо при разработке плана лечения всегда выбирать наиболее оптимальное соотношение между возможным положительным терапевтическим эффектом и потенциальным побочным действием препаратов.

1. Adler LA, Rieter S, Corwin J, Hemdal P, Angrist B, Rotrosen J. Differential effects of propranolol and benzotropine in patients with neuroleptic-induced akathisia. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23 (3): 519-521.
2. Kramer MS, Gorkin RA, Johnson C, Sheves P. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia (nia) in schizophrenics: a double-blind, placebo-controlled study. *Biopsychiatry* 1988; 24: 823-827.
3. Lipinski JF, Zubenko GS, Cohen BM, Barriera PJ. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 1984; 141:412-415.
4. Adler L, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Maslan-sky R, Rotrosen J. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986; 149:42-45.
5. Altamura AC, Mauri MC, Mantero M, Brunetti M. Clonazepam/haloperidol combination therapy in

- schizophrenia: a double-blind study: *Aeta Psychi-atr Scand* 1987; 76: 702-706.
6. Marneros A. Anxiolytiscfte zusatzbehandlung bei den affektbetonten schizphrenien. *Therapiewo-che* 1979; 29: 7533-753».
 7. Adler L, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Rotrosen J. Efficacy of propranolol in neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:164-164
 8. Donlan PT. The therapeutic use of diazepam for akathisia. *Psychosomatics* 1973; 14: 222-225.
 9. Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S, Marton P, Ehrlich M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (6): 403-406.
 10. Gagra D, Hamilton J, Belmaker RH. Intravenous diazepam in the treatment of neuroleptic-induced acute dystonia and akathisia. *Am J Psychiatry* 1978; 135:1232-1233.
 11. Bodkin JA. Emerging uses for high-potency benzodiazepines in psychotic disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 5 (Suppl): 41-46.
 12. Hanlon TE, Schoenrich C, Frenck W, Turek I, Kur-land AA. Perphenazine benzotropine mesylate treatment of newly admitted psychiatric patients. *Psychopharmacologia* 1966; 9: 328-339.
 13. ComatyJE, Janicak PG, Rajaratnam J, Sharma RP, Baker D, Davis JM. Is maintenance antiparkinsonian treatment necessary? *Psychopharmacol Bull* 1980; 26: 267-271.
 14. Chien CP, DiMascio A, Cole JO. Antiparkinsonian agents and depot phenothiazine. *Am J Psychiatry* 1974; 131:86-90.
 15. Lapolla A, Nash LR. Treatment of phenothiazine-induced parkinsonism with biperiden. *Curr Ther Res* 1965; 7: 536-541.
 16. Crane GE. Dyskinesia and neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 19: 700-703.
 17. Tardive Dyskinesia. A task force report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1992.
 18. Davis JM, Barter JT, Kane JM. Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 5th ed. Vol 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:1591-1626.
 19. Owens DG, Johnstone EC, Frith CD. Spontaneous involuntary disorders of movement. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:452-461.
 20. Caine ED, Polinsky RJ, Kartzinel R, Ebert MH. The trial use of clozapine for abnormal involuntary

- movement disorders. *Am J Psychiatry* 1979; 136 (3): 317-320.
21. Cole JO, Gardos G, Tarsay D, et al. Drug trials in persistent dyskinesia. In: Fann WE, Davis JM, Domino E, Smith RC, eds. *Tardive dyskinesia: research and treatment*. New York: Spectrum Medical, 1980:
 22. Gerbino L, Shopsin B, Collora M. Clozapine in the treatment of tardive dyskinesia: an interim report. In: Fann WE, Davis JM, Domino E, Smith RG, eds. *Tardive dyskinesia: research and treatment*. New York: Spectrum Medical, 1980.
 23. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Kane JM. Clozapine effects on tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25 (1): 57-62.
 24. Casey DE. **Extrapyramidal syndromes and new antipsychotic drugs: findings in patients and non-human primates models.** *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl 29): 32-39.
 25. Friedman J. Clozapine treatment of psychosis in patients with tardive dystonia. *Movement Disorders* 1994; 9: 321-324.
 26. Lieberman J, Saltz B, John C, et al. The effects of clozapine in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1991; 154: 503-510.
 27. Adityanjee, Estrera AB. Successful treatment of tardive dystonia with clozapine. *Biol Psychiatry* 1996; 39:1064-1066.
 28. Casey DE. Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1989; 99: S47-S53.
 29. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 25-40.
 30. Brecher M. **Long-term safety of risperidone: results of seven 1-year trials.** Presented at the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, NY, May 1996.
 31. Umbricht D, Kane JM. Risperidone: efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995; 21: 593-606.
 32. Marder SR, Meibach RC. **Risperidone in the treatment of schizophrenia.** *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-835.
 33. Beasley CM, ToMson G, Tye NC, et al. Olanzapine: a potential "atypical" antipsychotic agent. *Proceedings of the American College of Neuropsychopharmacology* 1993; 32: 23.
 34. Beasley C, Tollefson G, Tran P, et al. Olanzapine versus haloperidol: acute results of the multi-cen-

- ter international trial. Presented at the 36th annual NCDEU meeting. Boca Raton, FL, May 1996.
35. Beasley CM, Tran P, Tamura RN, et al. Olanzapine versus haloperidol: results of the multi-center international trial. Presented at the 35th Annual Meeting of the ACNP, San Juan, PR, December 1996.
 36. Street JS, Tamura R, Sanger T, Tollefson G. Long-term treatment-emergent dyskinetic symptoms in patients treated with olanzapine and haloperidol. Presented at the 36th Annual NCDEU "Meeting. Boca Raton, FL, May 1996.
 37. Schooler NR, Kane JM. Research diagnosis for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 486-487.
 38. Skarsfeldt T. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment. Synapse 1992; 10: 25-33.
 39. Costa JF, Cutler NR, Sramek JJ, et al. Rapid dose-escalating safety, tolerability and pharmacokinetic study of sertindole 4 to 24 mg in schizophrenic patients. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
 40. McEvoy J, Borison R, Small J, et al. The efficacy and tolerability of sertindole in schizophrenic patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. Schizophr Res 1993; 9 (2, 3): 244.
 41. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. Psychopharmacology 1996; 124:168-175.
 42. Daniel DG, Schmitz PJ, Holgate KL, et al. Two open-label, long-term safety studies of sertindole. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
 43. Daniel D, Targum S, Zimbroff O, et al. Efficacy, safety and dose response of three doses of sertindole and three doses of Haldol in schizophrenia patients. Presented at the 34th Annual Meeting of the AGNP. San Juan, PR, December 1995.
 44. Zimbroff DL, Mack RJ, Zborowski JG, et al. Efficacy and safety of three doses of sertindole and three doses of haloperidol in schizophrenic patients. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
 45. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG, et al. ICI 204.636, an atypical antipsychotic: efficacy and

- safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 1996; 16: 158-169.
46. Simpson GM/Lee LH, Shrivastava RK. Clozapine in tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 1978; 56: 78-80.
 47. Baldessarini RJ, Gardner DM, Garver DL. Conversion from clozapine to other antipsychotic drugs [Letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:1071-1072.
 48. Alphs LD, Lee HS. Comparison of withdrawal of typical and atypical antipsychotic drugs: a case study. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 346-348.
 49. Ichikawa J, Meltzer HY. Differential effects of repeated treatment with haloperidol and clozapine on dopamine release and metabolism in the striatum and the nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 348-357.
 50. Abuzzahab FS, Gillund JM. Clozapine and risperidone in schizophrenia. Poster presentation at the 33rd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, PR, December 1994.
 51. DeLeon J, Stanilla JK, White AO, Simpson GM. Anticholinergics to treat clozapine withdrawal [Letter] *J Clin Psychiatry* 1994; 55:119-120.
 52. Daniel DG, Goldberg TE, Weinberger DR, et al. Different side effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1996; 153:417-419.
 53. Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, et al. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology* 1996; 124: 176-187.
 54. Shore D, Matthew S, Cotte J, Lieberman JA. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr Bull* 1995; 21: 333-338.
 55. Krasucki CG, Mackeith JAC. Severe hypertension associated with risperidone withdrawal [Letter]. *Psychiatric Bull* 1995; 19:452-453.
 56. Joshi UP, Joshi PM. Risperidone in geriatric patients with chronic psychoses and concurrent medical illnesses. New research #387. Presented at the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
 57. Meterissian GB. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome: a case report and review. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 52-54.
 58. Tarsy D. Risperidone and neuroleptic malignant syndrome. *JAMA* 1996; 275:446.

59. Keck PE, McElroy SL, Pope HG. Epidemiology of NMS. *J Clin Psychiatry* 1991; 21:148-151.
60. Mesh H, Molcho A, Aizenberg D, Munitz H. The calcium antagonist nifedipine in recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11:552-555.
61. Sakkas P, Davis JM, Hau J, Wang Z. Pharmacotherapy of NMS. *Psychiatr Ann* 1991; 21:157-164.
62. Addonizio G, Susman VL ECT as a treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 102-105.
63. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convs Ther* 1991; 7 (2): 111-120.
64. Janicak PG, Easton MS, Comaty JE, Dowd S, Davis JM. Efficacy of ECT in psychotic and non-psychotic depression. *Convuls Ther* 1989; 5 (4): 314-320.
65. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8 (1): 33-37.
66. Janicak PG, Javaid JJ, Sharma RP, Comaty JE, Peterson J, Davis JM. Trifluoperazine plasma levels and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (5): 340-346.
67. Miller DD, Sharafuddin MJA, Kathol RG. A case of clozapine-induced NMS. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:99-101.
68. Anderson ES, Powers PS. NMS associated with clozapine use. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 102-104.
69. DasGupta K, Young A. Clozapine-induced NMS. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:105-107.
70. Cole JO, Davis JM. Antipsychotic drugs. In: Bellak L, ed. The schizophrenic syndrome. New York: Grune & Stratton, 1969; 478: 568.
71. Boshes RA, Davis JM. Medical side effects of psychoactive drugs. In: Berger PA, Brodie HK, eds. American handbook of psychiatry. Vol. 8. New York: Basic Books, 1986.
72. Lieberman J, Kane JM, Johns CA. Clozapine guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 1989; 58: 329-338.
73. Land W, Salzman C. Risperidone: a novel antipsychotic medication. *Hosp Comm Psychiatry* 1994; 45:131-134.
74. Zarate CA, Siegel A, Nakamura A, et al. Risperidone in the elderly. New research #64. Presenta-

- tion at the 1996 Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY, May 1996.
75. Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, et al. Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 514-518.
 76. Davis JM, Janicak PG, Linden R, Moloney J, Pav-kovic I. Neuroleptics and psychotic disorders. In: Coyle JT, Enna SJ, eds. *Neuroleptics: neurochemical, behavioral, and clinical perspectives*. New York: Raven Press, 1983.
 77. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. A double blind comparison versus chlorpromazine/benzotropine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789.
 78. Alvir MJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329 (3): 162-167.
 79. Chengappa KNR, Gopalani A, Haught MK, McChesney K, Baker RW, Schooler NR. The treatment of clozapine-associated agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 111-121.
 80. Kidron R, Averbuch I, Klein E, et al. Carbamazepine-induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 219-222.
 81. Jann MW, Fidone GS, Hernandez JM, et al. Clinical implications of increased antipsychotic plasma concentrations upon anticonvulsant cessation. *Psychiatric Res* 1989; 28:153-159.
 82. Goff DC, Midha KK, Brotman AW, et al. Elevation of plasma concentrations of haloperidol after the addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 790-792.
 83. Goff DC, Baldessarini RJ. Drug interactions with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(1): 57-67.
 84. Perry PJ, Miller D, Arndt SV, et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 231-235.
 85. Haring C, Barnas C, Saria A, et al. Dose-related plasma levels of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 71-72.
 86. Cobb CD, Anderson CB, Seidel DR. Possible interaction between clozapine and lorazepam [Letter]. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1606-1607.

87. Grohmann R, Ruther E, Sassim N, et al. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; 99(Suppl):S101-S104.
88. Friedman LJ, Tabb SE, Sanchez CJ. Clozapine - a novel antipsychotic agent [Letter]. *N Engl J Med* 1991; 325: 518.
89. Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 23-25.
90. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 487-488.
91. Wilson WH. Do anticonvulsants hinder clozapine treatment? *Biol Psychiatry* 1995; 37:132-133-
92. Funderburg LG, Vertrees JE, True JE, et al. Seizure following addition of erythromycin to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1840-1841.
93. Szymanski S, Lieberman JA, Picou D, et al. A case report of cimetidine-induced clozapine toxicity. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:21-22.
94. Smith T, Riskin J. Effect of clozapine on plasma nortriptyline concentration. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 41-42.
95. Janicak PC, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr, et al. Advances in pharmacotherapy of bipolar disorder. In: Janicak PC, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 3*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995.
96. Ayd FJ, Janicak PG, Davis JM. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders II: the novel antipsychotics. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 5*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997.
97. Gerlach J, Peacock L. New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 3): 39-48.
98. Kapur S. 5-HT₂ antagonism and EPS benefits: is there a causal connection? *Psychopharmacology* 1996; 124: 35-39.

Показания для терапии антидепрессантами

Депрессивные расстройства

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Klerman и Weisman (1989) сообщили об увеличении распространенности депрессивных расстройств во всех возрастных категориях с 1960 по 1975 год с наибольшим ростом среди представителей послевоенного поколения [1]. Последнее утверждение было связано с несколькими факторами, включая:

- Первичное появление расстройства в *более молодом возрасте* со значительным повышением заболеваемости в старшем подростковом и юношеском возрасте.
- Распространенность этого расстройства среди женщин и мужчин возрастных категорий, начиная с 20-летнего возраста, *сохраняется в соотношении 2:1*.
- Вышеуказанное различие по признаку пола в целом имеет *тенденцию к сглаживанию* в связи с опережающим увеличением риска депрессии среди мужчин молодого возраста.
- *Риск развития депрессивного состояния у ближайших кровных родственников* больного в 2-3 раза выше, чем в общей популяции населения, что указывает на наследственные предпосылки как минимум при некоторых формах депрессии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Клиническими проявлениями депрессивного эпизода являются расстройства настроения и сопровождающие их **нейровегетативные симптомы, которые наблюдаются ежедневно на протяжении как минимум двух недель**. Наша нозологическая систематика также оперирует диагностическими критериями включения и исключения для депрессивного расстройства (табл. 6.1; Приложения G и H), но достоверность этих критериев проблематична.

Эта классификация использует в первую очередь *подход по типу "китайского меню"* — для диагностической квалификации требуется выявить в состоянии больного только 5 из 9 критериев категории А и ни одного — из категорий D или E. Таким образом, различные кластеры симптомов могут соответствовать критериям одного и того же диагноза. Подобный подход увеличивает диагностическую гетерогенность и препятствует проведению научных исследований, так как позволяет включать в одну выборку больных с одним диагнозом, но с различным набором симптомов и, возможно, различным патофизиологическим механизмом

Таблица 6.1.
Диагностические критерии депрессивного эпизода по DSM-IV

- Наличие как минимум пяти из ниже перечисленных симптомов на протяжении двух недель (почти каждый день), которые изменяют уровень доболезненного функционирования больного. По крайней мере, одним из этих симптомов должно быть (а) сниженное настроение или (б) утрата больным интереса и отсутствие удовлетворения от повседневной деятельности. Признаками исключения являются указания на соматическое расстройство как причину появления депрессивной симптоматики или наличие неконгруэнтной фону настроения галлюцинаторно-бредовой симптоматики
 - Подавленное настроение (раздражительность у детей и подростков)
 - Значительная утрата больным интереса и отсутствие удовлетворения от почти всех видов повседневной деятельности
 - Значительная потеря или прибавка в весе (невозможность достижения ожидаемого веса у детей)
 - Бессонница или чрезмерная сонливость
 - Явная психомоторная заторможенность или беспокойство
 - Повышенная утомляемость или потеря энергичности
 - Идеи самоуничтожения или виновности, не соответствующие действительности или чрезмерно преувеличивающие факты (могут достигать степени бреда)
 - Сниженная способность к умственному сосредоточению и концентрации внимания, нерешительность
 - Повторяющиеся мысли о смерти, суицидальные мысли, намерения или попытки
- Симптомы не имеют причинной связи с соматическими заболеваниями или физиологическими реакциями на различные вещества
- Симптомы нельзя отнести к реакции на личную утрату
- Симптомы не соответствуют критериям смешанного эпизода
- Симптомы приводят к клинически значимым нарушениям в социальной, трудовой и других важных сферах деятельности больного
- Не являются дополнительными проявлениями шизофрении, шизофреноформных расстройств, бредовых расстройств или психотических расстройств БДУ

Меланхолический тип

- Наличие как минимум пяти из следующих симптомов: Утрата интереса или удовольствия Отсутствие реакции на обычно приятные жизненные стимулы Ухудшение депрессивной симптоматики в утренние часы Частое раннее пробуждение Явная психомоторная заторможенность или беспокойство Значительная потеря или увеличение веса Отсутствие значительных личных переживаний до появления первичного депрессивного эпизода Наличие одного или больше депрессивных эпизодов в прошлом, положительная реакция на психотропные препараты или другие виды биологической терапии, которые приводили к полному или почти полному выздоровлению

Сезонное аффективное расстройство

- Постоянная периодичность в появлении признаков аффективного эпизода (биполярного или депрессивного расстройства), совпадающая с определенным временем года
- Полная ремиссия (или переход депрессии в маниакальное либо гипоманиакальное состояния) в рамках одного 60-дневного периода года
- Указания на как минимум три эпизода расстройства настроения в три различных года (как минимум два последовательных), что демонстрировало бы сезонную периодичность
- Сезонные эпизоды расстройства настроения превосходят по численности несезонные

Адаптировано по: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

развития этих симптомокомплексов. Непосредственным результатом этого являются возникающие сложности в прогностических оценках и выборе соответствующего лечения. Усовершенствование диагностических критериев предполагает, что полное соответствие понятию де-

прессивного расстройства требует наличие среди других критериев также признаков нейровегетативного синдрома.

Иными словами, состояние больного можно было бы квалифицировать как частично соответствующее диагнозу депрессивного расстройства или использовать совершенно другую диагностическую категорию. Тем не менее DSM-IV является значительным шагом вперед по сравнению с прежними диагностическими руководствами, в которых диагностика депрессии, по существу, сводилась к наличию одного лишь признака подавленного настроения.

Важно, что для прогностических оценок и планирования лечения синдромологическая диагностика депрессии более надежна, чем симптоматическая. Целесообразность синдромологического подхода была подтверждена результатами клинических испытаний еще в начале 60-х годов, когда именно наличие нейровегетативных симптомов указывало на отрицательную клиническую реакцию при применении плацебо.

Следующей проблемой в DSM-IV является критерий минимальной продолжительности, достаточной для диагностики депрессивного состояния. В предыдущих нозологических систематиках (например, критерии Вашингтонского университета) для постановки диагноза требовалось не менее четырех недель. В двойных слепых исследованиях с плацебо контролем было показано, что длительность состояния менее трех месяцев чаще ассоциируется с положительной реакцией на применение плацебо. Следовательно, большая продолжительность эпизода предполагает большую уверенность врача в том, что состояние больного требует терапевтического вмешательства и что такое вмешательство приведет к положительной клинической реакции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Депрессивный эпизод может быть производным различных психопатологических и непсихопатологических состояний (табл. 6.2), которые отличаются своей естественной динамикой и реакцией на проводимое лечение. Следова-

но, дифференциальная диагностика является важнейшим моментом клинической квалификации депрессивного эпизода.

Таблица 6.2. Диагностические показания для назначения антидепрессантов (категории DSM-IV)

- Расстройства настроения
 - Депрессивное расстройство Единичное или рекуррентное С наличием или без признаков меланхолического синдрома Сезонная периодичность
 - Биполярное расстройство Депрессивное Смешанное
 - Циклотимия
 - Дистимия
- Другие психотические расстройства (например, шизоаффективное расстройство, депрессивный тип)
- Расстройства настроения вследствие физической болезни
 - например, деменция в сочетании с депрессивным состоянием (при болезни Альцгеймера, сосудистая)
- Расстройство настроения вследствие употребления психоактивных веществ
 - например, как проявление интоксикации или синдрома отмены при употреблении амфетаминов или аналогичных симпатомиметических средств

Маскированная депрессия

В начале необходимо указать, что понятие "сниженное настроение" отнюдь не синонимично понятию "депрессивный эпизод". Напротив, больной в состоянии депрессивного эпизода может не жаловаться на снижение настроения, а в симптоматике будут превалировать расстройства сна и соматические жалобы. Это особенно характерно для пациентов, обращающихся к врачам общесоматического профиля и для больных пожилого возраста. Даже в случае предъявления интенсивных жалоб на настроение больные могут описывать их в терминах "раздражительность" или "тревога", а не "подавленность". Таким образом, жалобы больных с депрессивным расстройством могут отличаться от жалоб на сниженное настроение и включать:

- Бессонницу.
- Утомляемость.
- Соматические жалобы, такие как головная боль или желудочно-кишечные расстройства.

Непонимание того, что эти жалобы могут быть проявлением депрессивного расстройства, ведет к назначению больному ненужных и дорогостоящих исследований и к несвоевременному назначению терапии. Существуют также определенные особенности жалоб у больных различных возрастных категорий. Наиболее частые симптоматические проблемы перечислены в табл. 6.3.

Таблица 6.3.
Дополнительные признаки и жалобы, предъявляемые больными в состоянии депрессии (помимо типичных признаков и жалоб)

• Дети в препубертатном возрасте
Соматические жалобы
Двигательное беспокойство
Тревога Страх
• Подростки
Злоупотребление психоактивными веществами
Асоциальное поведение
Неусидчивость
Пропуски и другие проблемы в школе
Неразборчивость в половых связях
Несоблюдение норм гигиены
• Больные в зрелом возрасте
• Соматические жалобы, в особенности со стороны сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, мочеполовой систем
• Боли в нижних отделах спины или другие жалобы со стороны опорно-двигательной системы
• Больные пожилого возраста
• Снижение интеллектуальных функций
• Псевдодеменция
• Соматические жалобы, аналогичные жалобам в зрелом возрасте

Внесиндромальные расстройства настроения

У некоторых больных аффективные изменения приводят к формированию внешне иных психопатологических комплексов (например, при-

знаков алкоголизации). В этих случаях указания на перенесенные ранее депрессивные состояния или сведения о подобных состояниях у ближайших родственников помогают правильно поставить диагноз. У этих больных могут также выявляться положительные реакции на биологические маркеры, соответствующие депрессивному расстройству (например, тест на подавление дексаметазона, тест на тиреотропный релизинг-гормон или сокращение на окулограмме латентного периода быстрого движения глаз). К тому же большая часть этих больных положительно реагирует на терапию антидепрессантами.

Депрессивные состояния, устойчивые к лекарственной терапии

Мы считаем депрессивное состояние резистентным к терапии в случае, если при проведении адекватного медикаментозного лечения сохраняется выраженная депрессивная симптоматика свыше 6 недель (например, терапия серотонинергическими антидепрессантами с назначением минимально эффективной дозировки или трициклическими антидепрессантами после достижения терапевтически эффективного уровня концентрации препарата в крови) (см. разд. "Лекарственный мониторинг" гл. 7) [2].

Неточный диагноз является наиболее частой причиной устойчивости к терапии антидепрессантами. Примером могут служить состояния, в которых часть депрессивных симптомов купируется действием антидепрессантов, а продолжающиеся дистимические проявления ошибочно принимаются как свидетельство резистентности депрессии; или существование у одного больного длительных и устойчивых аффективных нарушений, вызванных употреблением алкоголя или психоактивных веществ, несмотря на парциальное улучшение симптомов истинно депрессивного эпизода под действием антидепрессантов.

Другой наиболее общей причинной является *несоблюдение* больным режима лекарственной терапии. В этом случае целесообразно применение лекарственного мониторинга, ко-

торый позволяет подтвердить возникшие подозрения, после чего врач может попытаться устранить причины такого отношения больного к

258 Принципы и практика психофармакотерапии лечению.

Часто врачи, особенно специалисты соматического профиля, назначают терапевтически *недостаточные дозировки* антидепрессантов. Preskorn и др. (1991) отметили, что около 50% депрессивных больных получают лечение стандартными трициклическими антидепрессантами в дозировках, недостаточных для достижения терапевтически эффективной концентрации препарата в крови [2].

Следующим вопросом является *продолжительность терапии*. В большинстве случаев достаточно полный терапевтический эффект достигается в течение шести недель, несмотря на то что первые признаки улучшения появляются на 2-3 неделе. Однако мы рекомендуем использовать альтернативные схемы лечения, если в течение четырех недель не проявляется положительная динамика состояния депрессивного больного под действием терапии. Различные схемы альтернативного лечения описаны более подробно в гл. 7.

ТИПЫ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Существуют различные способы классификации депрессивных состояний (табл. 6.4). Согласно одной из систематик, психические расстройства подразделяются на *функциональные и связанные с соматоневрологическими заболеваниями*. В этом смысле в DSM-III употребляется понятие "*органические аффективные расстройства*", которое является неточным, поскольку предполагает, что первичное депрессивное состояние не может быть "органическим" или "соматическим". Наши знания о патофизиологическом механизме развития депрессивных состояний и соответственно об их "органической основе" расширяются по мере развития неврологии. Поэтому в DSM-IV употребляется более правильное понятие депрессии как преимущественно психического расстройства и депрессии, связанной в основном не с психическими, а с соматическими нарушениями.

Таблица 6.4.

Подтипы депрессивных расстройств

- Биполярная депрессия — униполярная депрессии
- Психотическая — непсихотическая
- Первичная, относящаяся к психическим расстройствам — вторичная по отношению к другим, соматическим нарушениям
- Неосложненная — осложненная другими сопутствующими заболеваниями
- Феноменологически: меланхолическая, "атипичная", психотическая
- Семейно наследуемая — спорадическая
- Биологические маркеры: тест на подавление дексаметазона, тест на тиреотропный релизинг-гормон, сокращение на окулограмме латентного периода быстрого движения глаз

Другая модель оперирует дихотомическими понятиями первичной и вторичной депрессии (см. разд. "Вторичные состояния" этой гл.).

Первичное психическое состояние: депрессивное расстройство

Биполярная депрессия — униполярная депрессии

Аффективный эпизод является обязательным элементом как биполярного, так и униполярного расстройства. Они отличаются только тем, что при биполярном расстройстве возникают эпизоды мании/гипомании и депрессии, а при униполярном — только депрессивные эпизоды. Диагностика осуществляется в следующей последовательности:

- Оценка *жалоб* больного (например, бессонница).
- Целенаправленный *опрос* больного врачом для более полного определения возможного депрессивного состояния.
- Последующее *исключение возможных соматических причин развития* депрессивной симптоматики с помощью сбора анамнестических сведений, оценки соматического состояния и лабораторных исследований.
- В заключение врач должен определить, является ли данное состояние проявлением *униполярного или биполярного расстройства*,

поскольку последнее может дебютировать депрессивным эпизодом.

Дифференцирование этих двух типов расстройств может быть затруднительным, а подчас и просто невозможным до момента появления первого маниакального эпизода. Однако для выработки предварительного суждения могут быть полезны следующие показатели:

- Возраст больного — появление депрессивного состояния в *более молодом возрасте* свидетельствует о большей вероятности формирования в последующем биполярного течения заболевания.
- Наличие указаний на биполярное расстройство в *семейном анамнезе*, особенно у ближайших родственников.
- Указания на *гипоманиакальное состояние*, перенесенное больным до появления депрессивного эпизода.

В гипоманиакальном состоянии могут быть обнаружены нарушения тех же нейровегетативных функций (но качественно иные). Больной при этом не замечает их и не предъявляет жалоб. Следовательно, врач должен быть внимателен и активно выявлять эти симптомы.

Маниакальные расстройства мы рассмотрим в гл. 9. Симптомы мании представляют собою тот же вид расстройства только другой направленности. Процесс диагностики усложняется тем, что у больных с униполярным течением депрессивное состояние *может проявляться* признаками меланхолического атипичного депрессивного расстройства и последующим наложением симптомов гипомании. Аналогично у больных с биполярным расстройством в депрессивной фазе могут наблюдаться как классические, так и нетипичные симптомы (см. табл. 6.5).

Подтипы депрессивного расстройства

Ипсихотическая депрессия, атипичная депрессия и психотическая депрессия являются тремя ювными подтипами депрессивного расстройства. Объективность существования этих

подтипов подтверждается различиями в следующих показателях:

- *Феноменологическое* описание (клинические особенности) (табл. 6.5)
- *Семейный анамнез*.
- *Возраст первичного появления* этих состояний.
- *Степень реагирования* на определенные виды лекарственной и другие виды биологической терапии.
- Положительные показатели *биологических маркеров*.

Клиническим обоснованием такой дифференциальной диагностики является:

- Меланхолия оценивается как классическое депрессивное расстройство; *атипичную депрессию* часто ошибочно принимают за другие психические расстройства (например, расстройство личности), потому что раздражительность, требовательность и враждебность являются частыми признаками этих состояний.
- *Психотические эпизоды* могут ошибочно приниматься за проявления шизофрении у больных молодого возраста или за симптомы деменции с параноидными включениями у больных пожилого возраста.
- *Ошибка при определении специфического диагностического подтипа может приводить к несвоевременному назначению наиболее эффективного* для этого состояния (*числ всего в случае психотической депрессии*) лечения.
- Незнание *особенностей динамики* этих состояний приводит к ошибкам в последовательности действий врача.

Результаты биологических тестов отличаются у больных с различными клиническими подтипами депрессивного расстройства. Чаще всего эти показатели положительны при психотическом варианте депрессии, в меньшей степени — при меланхолическом варианте и редко — при атипичном депрессивном состоянии. Выраженная "положительность" этих тестов совпадает с отсутствием у больного клинической реакции на назначение *плацебо*.

Таблица 6.5.
Характерные признаки различных аффективных эпизодов

Признак/симптом	Меланхолия	Атипичное депрессивное состояние*	Гипомания
Настроение	Подавленность	Раздражительность	Раздражительность
Аффект	Тревога Раздражительность	Тревога Подавленность	Эйфория
	Реакция снижена	Реакция повышена	Реакция повышена
Энергичность (субъективный показатель)	Снижена	Снижена	Повышена
Активность (объективный показатель)	Снижена	Повышена	Повышена
Сон	Сниженный	Повышенный	Сниженный
Аппетит	Сниженный	Повышенный	Сниженный
Половое влечение	Снижено	Снижено	Повышено
Способность к концентрации внимания	Снижено	Снижено	Снижено
Интерес к окружающему	Снижен	Снижен	Повышен

* Одним из основных проявлений атипичности является чрезмерное негативное реагирование и ригидное упрямство.

Воспроизведено с разрешения Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. J Clin Psychiatry 1992; 53 (9; Suppl): 5-18.

Меланхолия (классическая депрессия)

Отличительными признаками меланхолии являются:

- Состояние выраженной эмоциональной подавленности, проявляющейся во всем внешнем облике больного.
- Ангедония.
- Сопутствующие ощущения беспомощности, безнадежности, самоуничтожения и виновности за воображаемые грехи.
- Расстройство сна в различное время ночи и раннее утреннее пробуждение.
- Выраженная анорексия часто со значительной потерей в весе (обычно более 5 кг).
- Явная двигательная заторможенность или беспокойство.
- Утрата эмоционального реагирования.
- Суточные колебания выраженности симптоматики.
- Первичное появление состояния в возрасте 30-40 лет.
- Распространенность среди женщин и мужчин в соотношении 2:1.

Такой подтип депрессивного расстройства чаще встречается у людей с указанием на аналогичное состояние в семейном анамнезе.

Атипичная (неклассическая) депрессия

Подобное название подчеркивает отличие этого состояния от клинических проявлений классической депрессии, включая следующее:

- Сонливость, а не бессонница.
- Повышенный аппетит, а не анорексия.
- Чаще признаки психомоторного возбуждения, а не заторможенности.
- Тревога и раздражительность, а не дисфория.
- Более молодой, чем при меланхолии, возраст начала заболевания (в среднем в 20-летнем возрасте).
- Соотношение распространенности у женщин и мужчин 3-4:1.

Для этих больных характерно также чрезмерное негативное реагирование на окружающее и "железное" упрямство. Их поведение часто может ошибочно восприниматься как проявление расстройств личности. Однако подобная раздражительность, требовательность и враждебность могут также быть проявлениями депрессивного расстройства. У таких больных в семейном анамнезе можно обнаружить так называемый депрессивный спектр. Речь идет о наличии депрессивных расстройств у ближайших родственников по женской линии и раз-

личных характерологических отклонений по мужской.

Больные с атипичными состояниями (в особенности мужчины) подвержены большему риску злоупотребления седативно-снотворными препаратами. **Распознавание особенностей нетипичных (неклассических) форм депрессивного расстройства на практике означает дифференцированный подход к лечению таких больных (см. гл. 7).**

Психотическая депрессия или депрессивно-параноидное расстройство

Психотическая депрессия часто характеризуется наличием эмоционально-конгруэнтных (симптомы, соответствующие настроению) бредовых идей или галлюцинаций. Состояние может впервые появляться в молодом или пожилом возрасте. У больных молодого возраста в семейном анамнезе часто имеются указания на биполярное расстройство. Заболеваемость у мужчин и женщин примерно одинакова, 1:1. При этом состоянии психотическая симптоматика не отличается таким разнообразием, как при мании или шизофрении, чаще всего это единичные эмоционально конгруэнтные галлюцинации или бредовые идеи. Наличие у больного галлюцинаций или бредовых симптомов прогностического значения не имеет (чаще все-таки наблюдаются бредовые идеи). Можно привести следующие примеры ложных убеждений больных в подобном состоянии:

- Раковое заболевание как наказание свыше за совершенные грехи.
- Финансовые сложности как следствие собственной материальной безответственности.
- Враждебное отношение окружающих подтверждает представление больного о том, что он является воплощением зла.
- Внешние обстоятельства подтверждают представления о собственной ничтожности и бесцельности существования.

Последние два примера относятся к нигилистическим бредовым идеям и часто наблюдаются у больных пожилого возраста в сочетании с ипохондрическими бредовыми представ-

лениями, к примеру, о разложении собственного тела.

Наличие бредовых идей часто ведет к ошибочной диагностике шизофрении у больных молодого возраста или деменции с паранойяльными включениями у больных пожилого возраста. Бредовые представления нигилистического содержания у больных преклонного возраста могут быть менее различимы, проявляясь в виде убеждений в собственной ничтожности и отчаяния. Вопрос о расстройстве мышления, достигающей степени бреда, возникает после того, как эти представления больного не меняются под воздействием монотерапии антидепрессантами.

Aronson и др. (1988) по материалам своего ретроспективного исследования 52 депрессивно-параноидных больных высказали предположение о вероятности нескольких диагностических подгрупп (варианты: биполярный, раннего начала, униполярный и униполярный с поздним началом) [3]. Психотическая депрессия у больных биполярным расстройством встречается чаще.

Результаты лечения. В 1975 г. Classman и др. отметили, что монотерапия имипрамином у больных с депрессивно-параноидной симптоматикой была малоэффективна, а положительная клиническая реакция наблюдалась при проведении электросудорожной терапии [4]. При проведении статистического анализа опубликованных данных о частоте положительного реагирования больных с психотическим и непсихотическим депрессивным расстройством на лечение гетероциклическими антидепрессантами Chan и др. (1987) показали, что в первой группе больных терапевтический эффект был значительно ниже по данным каждой из анализируемых работ [5]. Согласно этим обобщенным данным (1054 больных), положительный эффект отмечался у 67% непсихотических больных и только у 35% больных с психотической симптоматикой (табл. 6.6) [5-16]. Эти различия имели высокую статистическую значимость ($p < 2 \times 10^{-24}$).

По данным совместного исследования Национального института психического здоровья

Таблица 6.6.

Сводный обзор данных о терапевтической реакции на трициклические антидепрессанты больных депрессивными состояниями с психотическими признаками и без*

Исследование	Число больных с психотическими признаками		Число больных без психотических признаков		Гипомания	
	с положительной терапевтической реакцией	с отсутствием терапевтической реакции	с положительной терапевтической реакцией	с отсутствием терапевтической реакции	различие в проценте выздоровления	
	N*	%	N	%	N	
Friedman,	0	0	8	11	65	65
Hørdern,	4	15	23	89	81	66
Simpson,	8	53	7	31	86	33
Glassm						
с адекватным уровнем концентрации в крови	3	33	6	19	95	62
с неадекватным уровнем концентрации в крови	3	38	5	6	27	-11
Avery, Winokur, 1	2	9	20	18	25	53
Davidso	0	0	3	3	100	0
Avery,	72	40	109	174	68	82
Charne	2	22	7	32	80	8
Brown,	3	17	15	17	74	6
Nelson,	2	15	11	7	58	5
Howart	21	62	13	9	41	13
Chan, 1987	7	44	9	48	81	11
Суммарные данные	127	35%	236	464	67%	227
						32

*N — количество больных, выраженное в абсолютных единицах.

Адаптировано по: Chan CH, Janicak PG, David JM, et al. Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 197-200.

тяжесть состояния депрессивного больного не зависит от наличия психотической симптоматики [17].

Сравнительная оценка результатов монотерапии больных психотической депрессией антипсихотическим препаратом, гетероциклическим антидепрессантом или комбинацией антидепрессанта и антипсихотического препарата показала, что комбинированное лечение более эффективно, чем монотерапия антипсихотическим препаратом или антидепрессантом [18]. Амоксапин, метаболит которого обладает антипсихотическими свойствами, имеет определенное преимущество при лечении этих состояний [19]. Недостатком данного препарата является его способность вызывать экстрапирамидную симптоматику и позднюю дискинезию. Амоксапин не рекомендуется назначать непсихотическим больным вследствие способности его

метаболита блокировать дофаминовые рецепторы. В связи с рекуррентным характером депрессивных расстройств многим больным требуется назначение продолжительной антидепрессивной терапии. С таким препаратом, как амоксапин, который по своей сути является комбинированным средством, у врача нет возможности избирательно прекратить антипсихотическое лечение. Поэтому мы предпочитаем амоксапину использование истинной комбинации антипсихотического препарата и антидепрессанта. Поскольку электросудорожная терапия оказывает положительное действие на состояние больного психотической депрессией Janicak и др. (1989) рекомендуют применение у таких больных этого способа лечения или комплексную терапию нейролептическими и антидепрессивными препаратами [20].

Другие первичные депрессивные расстройства

Дистимия (депрессивный невроз)

Дистимия представляет собой хроническую, но менее выраженную форму депрессивного состояния. Подавленное настроение и некоторые нейровегетативные симптомы наблюдаются при дистимии на протяжении продолжительного периода времени (до нескольких лет). Основным отличием этого состояния от типичного депрессивного расстройства является продолжительность аффективного расстройства, отсутствие чувства безнадежности и собственной бесполезности, низкой самооценки, а также только частичное формирование нейровегетативных признаков. До сих пор это состояние вызывает много вопросов:

- Отличается ли оно принципиально от депрессивного расстройства?
- Существует ли общий для дистимии и депрессивного расстройства *этиологический и патофизиологический* механизм?
- Не является ли дистимия *состоянием, предшествующим* развитию депрессивного расстройства?
- Не является ли дистимия *резидуальным состоянием* при неполной ремиссии после перенесенного депрессивного эпизода?
- Не является ли дистимия *результатом несвоевременного и недостаточно интенсивного лечения*!

Положительный ответ на последний вопрос означает, что дистимия соответствует представлению о "привычной беспомощности", которое лишний раз подчеркивает необходимость раннего выявления и интенсивного лечения депрессивного расстройства.

Двойная депрессия

Состояние больных, которое отвечает критериям как депрессивного расстройства так и дистимии, называется *двойной депрессией*. Однако это понятие не употребляется в отношении первичного эпизода до тех пор, пока не будут проведены пробные назначения как минимум трех различных групп ан-

тидепрессантов или двух групп антидепрессантов и электросудорожной терапии. Во многих случаях можно говорить о неверной ретроспективной оценке состояния больного, у которого длительное время наблюдались признаки депрессивного расстройства. Но назначение адекватной терапии чаще всего приводило к практическому выздоровлению таких больных. Допуская правомочность такого диагноза, как двойная депрессия, врач может параллельно проводить медикаментозное лечение в отношении нейровегетативных симптомов и применять специальные психотерапевтические методики в отношении дистимической симптоматики.

Смешанное тревожно-депрессивное расстройство

Fogelson и др. (1988) приводят следующие, наиболее часто встречающиеся комбинации тревоги и эмоциональных расстройств:

- *Паническое расстройство* и депрессивное расстройство.
- *Панические атаки* (эпизодическая пароксизмальная тревога) и депрессивное расстройство.
- *Обсессивно-компульсивное расстройство* и депрессивное расстройство.
- *Генерализованное тревожное расстройство* и депрессивное расстройство [21].

Вопрос смешанного предъявления симптомов депрессии и тревоги привлекает внимание специалистов в особенности после того, как рубрика "смешанное тревожное и депрессивное расстройство" была введена в Международную классификацию болезней и в DSM-IV. Однако с этим связано еще много неясных вопросов, включая заболеваемость, этиологию, характерную динамику, реакцию на лечение, отличие от самостоятельного депрессивного расстройства и различных состояний тревоги [22].

Уточнение этих вопросов затруднено по нескольким причинам [22а]. Для структурной оценки состояния больного чаще всего используются шкалы Гамильтона для тревоги и для депрессии. Эти шкалы разрабатывались не для диагностических целей, а для количественной

оценки тяжести состояний и их динамики в связи с проводимым лечением. В результате использование этих шкал приводит к существенным диагностическим накладкам, когда и депрессия, и тревога проявляются аналогичными наборами симптомов. При этом необходимо учитывать, что многие практические врачи, особенно общесоматического профиля, не владеют навыками дифференцирования депрессивного расстройства от состояний тревоги. Использование же ими шкал Гамильтона с диагностической целью еще в большей степени затрудняет точную квалификацию состояния больного. В диагностической практике недопустимо игнорировать тот факт, что эти шкалы разработаны для количественной оценки состояния больного и применяются только после определения точного синдромологического диагноза.

Возможно, прежде чем изобретать новую рубрику, более целесообразно разобраться с причинами толкования состояния больного как смешанного симптомокомплекса, общего для депрессии и состояний тревоги. Во-первых, больные вследствие существующих предубеждений в отношении психических болезней не особенно стремятся подробно описывать свои жалобы. Большинство врачей соматического профиля не имеют ни времени, ни практических навыков, ни особого стремления к точной диагностике существующего у больного психопатологического симптомокомплекса. Неудивительно, что в связи с неоднократным изменением методологии в клинической и теоретической психиатрии за последние десятилетия рядовой врач находит дифференциальную диагностику в психиатрии слишком запутанной и непонятной. В настоящее время неизвестно, существует ли на самом деле такое особое клиническое состояние, как смешанное депрессивно-тревожное расстройство. Введение новой рубрики в номенклатуру должно подтверждаться доказательством валидности структуры этого состояния как самостоятельной единицы. Обычными свидетельствами такой валидности являются:

- Демонстрация исключительности такого набора признаков и симптомов.
- Воспроизводимость этого состояния через определенное время.

- Отличительная клиническая динамика данного заболевания.
- Предсказуемость реакции на лечение.
- Свидетельство единого этиопатофизиологического механизма развития этого состояния (Позволяет ли это говорить о новом виде патологии в рамках определенной группы заболеваний?).

Подобных данных в отношении смешанного депрессивно-тревожного расстройства не существует. Следствием такой диагностики являются меньшая выявляемость истинных депрессивных состояний и соответственно несвоевременное начало адекватного лечения. Существуют значительные различия в подходах к лечению состояний тревоги и депрессивных расстройств, хотя многие лекарства назначаются как при одном, так и при другом заболевании. К примеру, не существует убедительных доказательств терапевтической эффективности бензодиазепинов при депрессивном расстройстве. Несмотря на это, врачи общего профиля в первую очередь назначают бензодиазепины больным с жалобами на тревогу вне зависимости от клинической (диагностической) принадлежности этой симптоматики. И наконец, введение подобной диагностической категории затрудняет проведение научных исследований, так как формально предлагает создание гетерогенной группы больных для клинических испытаний. Монотерапия антидепрессантами часто бывает достаточна для купирования симптоматики и, следовательно, уточнения диагноза (см. гл. 7).

Панические расстройства, связанные с депрессивным расстройством

У приблизительно 25% депрессивных больных отмечаются признаки панических расстройств в текущем или в предшествующих эпизодах. Можно выделить 4 основных компонента приступов паники:

- *Соматические жалобы* на тахикардию, одышку, головокружение, внезапное покраснение, дрожание, потливость.
- Жалобы на навязчивые представления о надвигающейся катастрофе, страх смерти, утраты самоконтроля и боязнь сойти с ума.

- *Аффективные признаки*, включая чувство страха, возбуждения, беспричинную тревогу, ощущение отчаяния и безысходности.
- *Изменения поведения* в виде замкнутости, чрезмерной зависимости и подчиняемости, навязчивого избегания определенных ситуаций.

У больных в состоянии депрессии с признаками панических расстройств могут формироваться явления *агорафобии*.

Стандартные дозировки антидепрессантов, особенно на ранних этапах лечения, могут вызывать усиление чувства тревоги, раздражительности и неусидчивости, поэтому начальные дозировки препаратов должны быть относительно низкими (10-25 мг/сут имипрамина) с последующим постепенным их наращиванием. В некоторых случаях целесообразно дополнительное назначение анксиолитиков на первых этапах лечения. Необходимо также исключить прием веществ, которые могут понижать порог возникновения панических расстройств (кофеин, безрецептурные стимуляторы). Наиболее эффективным лечением таких больных является комбинация медикаментозных назначений и психотерапевтических когнитивно-поведенческих методик.

Клинический пример: Больная, 39 лет, длительное время страдает дистимией в сочетании с явлениями панических расстройств и фобической симптоматики. Она отказывалась от лекарственной терапии по причине гиперчувствительности к различным медикаментам, и на протяжении ряда лет ей проводилась только психотерапия. Затем она дала согласие на назначение имипрамина по 25 мг 4 раза в день. После однократного приема препарата она испытала приступ тревоги и беспокойства, после чего смогла заснуть и спала всю ночь. На следующий день она вновь отказалась от приема лекарств, однако, спустя несколько дней согласилась вновь попробовать медикаментозное лечение, но уже в малых дозах по 10 мг/сут имипрамина. Она хорошо перенесла эти дозировки, что позволило постепенно увеличивать дозировку на протяжении последующих шести месяцев до 125 мг/сут. При этой дозировке пол-

ностью исчезла фобическая симптоматика и панические расстройства, а также значительно редуцировалась дистимическая симптоматика.

Этот пример демонстрирует повышенную чувствительность к антидепрессантам больных депрессивными расстройствами в сочетании с паническими нарушениями. Для достижения желательного терапевтического эффекта целесообразно использовать низкие начальные дозировки с постепенным дальнейшим их повышением. Такая схема позволяет больному легче переносить побочные эффекты антидепрессантов.

Сезонное аффективное расстройство

Сезонное аффективное расстройство (САР) является рекуррентным депрессивным расстройством, проявление которого регулярно совпадает с определенным временем года [23,24]. Подобное влияние времени года и других изменений окружающей среды на эмоциональную сферу известно на протяжении двух тысячелетий. Наибольшая частота депрессивных расстройств совпадает с осенне-весенним периодом. Весенний пик коррелирует с более тяжелыми (хотя и менее частыми) депрессивными состояниями, увеличением риска суицидальных поступков, частой госпитализацией и назначением электросудорожной терапии. Осенний пик ассоциируется с менее выраженной депрессивной симптоматикой, амбулаторным лечением и меньшим риском совершения суицидальных попыток. Диагностическим критерием сезонного депрессивного расстройства осеннего типа является состояние полной ремиссии в летние месяцы. У 25% этих больных отмечаются признаки гипоманиакального состояния, которые предшествуют быстрому разрешению депрессивного эпизода в конце зимы—начале весны.

Эпидемиология

Распространенность САР составляет 4-6% при соотношении женщин и мужчин 4:1. Дополнительно 20% людей в общей популяции населения описывают колебания настроения, совпа-

дающие со временем года, но не отвечающие диагностическим критериям депрессии. Средине третьего десятилетия жизни является средним возрастом появления этого расстройства. Не существует четких указаний на наследственный характер САР, хотя в некоторых исследованиях показана большая частота аффективных расстройств среди ближайших родственников больного (до 55% аффективных нарушений и до 36% случаев алкоголизма) [25]. Большинство из 294 больных (приблизительно 80%) были молодыми женщинами среднего социального класса с выраженностью депрессивной симптоматики от умеренной до средней. Тяжесть эпизода скорее определялась его продолжительностью, которая колебалась в среднем от 5 до 6 месяцев.

Клиническая картина

Rosenthal и др. [26] отнесли САР к нозологической группе депрессивных расстройств, в клинической картине которых имеются следующие атипичные симптомы:

- *Повышенная сонливость*, а не бессонница.
- *Повышенный аппетит*, а не его исчезновение.
- *Пристрастие к пище с большим содержанием углеводов.*
- *Значительное увеличение в весе.*

Для этого состояния характерны также более типичные признаки:

- *Утомляемость и снижение энергичности.*
- *Ограничение социальных контактов.*

Больные чаще всего жалуются на снижение энергичности, сопровождающееся сонливостью, повышенный аппетит, прибавку в весе и отсутствие интереса к привычной деятельности. Только к окончанию периода формирования эпизода у больных появляются представления о сниженном настроении и формируются такие типичные проявления, как снижение концентрации внимания, ощущение собственной бесполезности и многочисленные соматические жалобы. Бессонница развивается в последующие 1-2 месяца. Атипичные клинические проявления более характерны для ранних этапов болезни, напоминая определенные варианты биполярного расстройства. Когда же длительность

депрессивного эпизода переходит границу определенного времени года (или нескольких времен года), то клинические проявления депрессии все больше начинают напоминать классическую симптоматику.

Wehr и Rosenthal описали отличия и сходные проявления в весеннем и осеннем типах САР [27]. В частности, существуют значительные различия в вегетативных проявлениях этих сезонных состояний. При осеннем типе на первый план выступают атипичные симптомы, а для весеннего типа характерна более типичная и более выраженная симптоматика. Дальнейшие исследования показали, что одним из провоцирующих факторов в развитии осеннего типа САР является недостаток дневного света и что фототерапия ярким светом вызывает положительную клиническую реакцию у таких больных. До настоящего времени мало что известно о факторах, вызывающих осенний тип САР, хотя предварительные данные связывают периодическое возникновение этого расстройства с сезонным перепадом температур. В высоких широтах осенний тип САР имеет тенденцию к более тяжелому и продолжительному течению. И, наоборот, в более низких широтах более тяжелыми клиническими проявлениями отличается весенний пик САР [28].

fU⁻-Nfc c/[^]ty/)

Заключение

Blehar и Rosenthal [24] в своем сообщении по поводу рекуррентного сезонного аффективного расстройства осеннего типа) приходят к следующему заключению:

- Имеются достаточно *валидные доказательства существования самостоятельного сезонного аффективного расстройства* (более очевидные, чем для такой общепризнанной нозологической единицы, как дистимия).
- Предварительные данные свидетельствуют о клинической эффективности такого вида лечения, как *фототерапия*.
- *Теория циркадности* лучше всего объясняет механизм терапевтического действия терапии ярким светом, а также патофизиологию САР, однако эти гипотетические представления требуют дальнейших доказательств.

Вторичный тип: осложненные аффективные расстройства

Другим вариантом группирования аффективных нарушений является дихотомическое подразделение на первичные депрессивные расстройства и на депрессивные синдромы, вторичные по отношению к другим психическим и соматическим заболеваниям. Термин "вторичный" просто означает последовательность во времени эмоционального расстройства по отношению к другому психическому или соматическому заболеванию. Понятие "вторичный" не означает наличие причинной связи, хотя логически такой вывод часто напрашивается. Смысл данного подразделения заключается в основном в выделении эмоциональных расстройств, протекающих на фоне других психических заболеваний, например алкоголизма. Значение такого выделения обусловлено тем, что эмоциональные расстройства, осложненные другим заболеванием, ассоциируются с менее благоприятным прогнозом и неудовлетворительной реакцией на проводимое лечение.

На практике это означает, что до уточнения диагноза первичного депрессивного расстройства или заключения о терапевтической резистентности данного аффективного расстройства необходимо исключить наличие сопутствующего психического или соматического заболевания, которое может осложнять данное расстройство.

Соматические заболевания

К соматическим нарушениям, которые могут осложнять или лежать в основе депрессивного состояния, относятся:

- Субклинический гипотиреозидизм.
- Недостаточная абсорбция в связи с различными желудочно-кишечными расстройствами (например, болезнь Крона).
- Нераспознанные злокачественные новообразования.
- Хроническая почечная недостаточность
- Сопутствующая деменция.
- Аутоиммунные нарушения (например, системная красная волчанка).

Конкретный механизм действия на эмоциональное состояние больного этих, в большин-

стве случаев, хронических состояний неясен. Предположительно можно говорить об общем системном действии в виде общего истощения. Эти заболевания влияют на активность аминовых систем, которые участвуют в формировании депрессивных состояний.

Злокачественные новообразования могут воздействовать на вещество головного мозга опосредовано, например, влияя на эндокринную систему.

Недостаточность ЦНС, которая, возможно, влияет на развитие депрессивного состояния, может быть структурной и биохимической. Повреждения или функциональная недостаточность крайних отделов лобных долей обычно ассоциируется с формированием депрессивного расстройства. В этом плане наиболее изучены нарушения вследствие перенесенных инсультов, однако внутримозговые злокачественные новообразования и признаки рассеянного склероза могут проявляться в аналогичных состояниях.

Чаше всего развитие депрессивных состояний связывают с повреждением левой лобной доли. Это повреждение вызывает истощение запасов аминов в ЦНС. Такие аффективные нарушения могут купироваться назначением препаратов, которые потенцируют нейрональную передачу норадреналина.

Примерами биохимической недостаточности, приводящей к развитию депрессивных состояний, являются болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона. Эти заболевания, особенно на ранних этапах своего развития, вызывают дезорганизацию системы передачи аминов в ЦНС (при болезни Паркинсона нарушается функционирование как дофаминовой, так и норадреналиновой систем, а при болезни Гентингтона — только дофаминовой). Антидепрессанты и электросудорожная терапия могут потенцировать механизм центральной нейротрансмиссии и соответственно редуцировать вторичные депрессивные расстройства при болезни Паркинсона. Указанные способы лечения депрессивных расстройств при этих заболеваниях достаточно эффективны и безопасны в том случае, если соматическое состояние больного и особенности других медикаментозных назначений позволяют их применять.

Т

Сопутствующие психические расстройства

К сопутствующим психическим расстройствам можно отнести *шизоаффективное расстройство и бредовые униполярные расстройства*, при которых требуется назначение комбинированной терапии (например, антипсихотические препараты плюс антидепрессанты или препараты стабилизаторы настроения). Определенные *смешанные состояния при биполярном расстройстве* резистентны к монотерапии антидепрессантами и требуют назначения препаратов лития. Депрессивные больные с *сопутствующими паническими расстройствами* плохо переносят назначения гетероциклических и серотонинергических антидепрессантов, в особенности в течение первых нескольких недель, ввиду стимулирующего действия. *Сопутствующие личностные расстройства* также могут усложнять процесс лечения депрессивного состояния.

Сопутствующие социально-психологические факторы

Существенные отрицательные социально-психологические аггессоры неопределенного характера могут приводить к затяжному течению депрессивных состояний, несмотря на проводимое адекватное медикаментозное лечение. При этом рекомендуется дополнительно проводить интерперсональную или когнитивную психотерапию.

Расстройства, вызванные применением лекарственных препаратов

Различные лекарственные препараты могут вызывать состояния, напоминающие депрессивное расстройство. У некоторых препаратов такие состояния являются следствием их непосредственного действия. Так, определенные антигипертензивные средства действуют как антагонисты центральных нейротрансмиттерных систем биогенных аминов. К ним относятся:

- Резерпин.
- а-метилдопа.

Это явление служит одним из подтверждений теории происхождения депрессии как следствия нарушения в системе биогенных аминов. Интересным является тот факт, что формирование депрессивного состояния у некоторых больных, принимающих резерпин, коррелирует с указаниями в семейном анамнезе на депрессивные расстройства. Это может свидетельствовать о возможных конституциональных predispositions для клинического проявления определенных биохимических свойств подобных лекарственных препаратов. Можно также предположить вероятность развития депрессии и при употреблении других лекарственных препаратов. Имеются сообщения о развитии депрессивных состояний у больных, принимавших клонидин, пропранолол, антагонисты кальция и т.д. В настоящее время трудно говорить о том, является ли это совпадением или существует причинная связь между фармакологическим действием определенных веществ и развитием депрессии.

Другие вещества могут вызывать депрессивные расстройства при условии их длительного или неоднократного применения. Это относится в первую очередь к психостимулирующим и седативно-снотворным средствам, которые могут вызывать зависимость. В этих случаях также может иметь патологическое значение антагонизм в отношении биогенных аминов.

Психостимуляторы (например, кокаин, амфетамины) действуют как непрямые агонисты биогенных аминов, вызывая их освобождение и подавляя процесс их обратного захвата. Однако их длительное действие вызывает истощение запасов биогенных аминов аналогично действию резерпина. Состояние, вызванное кокаином, может быть купировано дополнительным приемом больших доз вещества, однако по мере дальнейшего истощения нейротрансмиттерной системы оно становится необратимым, несмотря на увеличение количества принимаемого вещества. Это явление называется эффектом "сжигания" и лежит в основе наркотического действия всех психостимуляторов. Первым шагом в предотвращении злоупотребления этими препаратами является разъяснение особенностей

их действия. При далеко зашедших случаях злоупотребления рекомендуется детоксикация с помощью антидепрессантов (например, дезипрамина), которые потенцируют действие оставшихся биогенных аминов, а также уменьшают психологическую зависимость от наркотика, предотвращая рецидив.

Злоупотребление алкоголем и алкогольная абстиненция являются наиболее частой причиной вторичных депрессивных расстройств, связанных с применением лекарственных и химических веществ. Так же, как и в случае с психостимуляторами, депрессогенное действие алкоголя проявляется при длительном его употреблении, однако отличие заключается в том, что симптоматика появляется вследствие отмены и купируется при возобновлении употребления вещества. Постепенное истощение запасов центральных аминов, в особенности серотонина, является важнейшим патогенетическим фактором в этих ситуациях. Хроническое употребление алкоголя вызывает дезорганизацию центральных нейротрансмиттерных систем, аналогичную той, которая лежит в основе первичных депрессивных расстройств, и поэтому приводит к развитию депрессивного состояния, сходного с классическим эпизодом.

Седативно-снотворные средства (в частности, бензодиазепины) при их отмене на стадии, сформировавшейся наркоманической зависимости, также могут вызвать клинически аналогичные состояния. Но патофизиологические механизмы этого явления неизвестны. Можно предположить существование общих механизмов на основе того, что депрессивное состояние, возникшее в результате употребления одного вещества, может купироваться применением другого. Например, бензодиазепины оказывают положительное действие на депрессивную симптоматику, вызванную употреблением алкоголя.

Другие заболевания

Антидепрессанты могут применяться также при других заболеваниях, в том числе и не связанных с эмоциональными расстройствами (табл. 6.7 и 6.8).

Таблица 6.7.
Показания для назначения антидепрессантов:
другие эмоциональные расстройства

- Деменция при болезни Альцгеймера с сопутствующей депрессивной симптоматикой
- Сосудистая деменция с сопутствующей депрессивной симптоматикой
- Предменструальное дисфорическое расстройство
- Послеродовая депрессия
- Расстройство адаптации с депрессивной реакцией
- Реакция на тяжелую утрату

Таблица 6.8.
Показания для назначения антидепрессантов:
другие неаффективные психические и соматические расстройства

- Расстройства сна (см. гл. 11 и 12)
 - Бессонница Сомнамбулизм Ночные страхи Ночное апноэ
 - Нарколепсия (включая каталепсию)
 - Функциональный энурез
- Тревожно-фобические расстройства (см. гл. 11-13)
 - фобические расстройства Паническое расстройство
 - Обсессивно-компульсивное расстройство
 - Генерализованное тревожное расстройство
 - Посттравматическое стрессовое расстройство
- Расстройства приема пищи (см. гл.13)
 - Булимия Анорексия
- Расстройства, связанные с недостаточностью внимания и неуправляемым поведением (см. гл.14)
- Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ
 - Психические расстройства вследствие употребления кокаина
- Некоторые половые расстройства
- Болевые синдромы
 - Головная боль
 - Боли в костях как вторичные при метастазировании (см. гл.14)
 - Болевой синдром (см. гл.13)
 - Хроническая боль
- Желудочно-кишечные расстройства
 - Синдром раздраженного кишечника
- Расстройства урогенитальной системы Энурез
- Расстройства сердечно-сосудистой системы
 - Аритмии
- Другие
- Умеренная иммунная дисфункция
- Некоторые дерматологические заболевания

ЛИТЕРАТУРА

1. Klerman GL, Weissman MM. Increasing rates of depression. *JAMA* 1989; 261: 2229-2235.
2. Preskorn S, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 23-33.
3. Aronson TA, Shukla S, Hoff A, Cook B. Proposed delusional depression subtypes: preliminary evidence from a retrospective study of phenomenology and treatment course. *J Affect Disord* 1988; 14:69-74.
4. Classman AH, Kantor SJ, Schostak M. Depression, delusions and drug response. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 716-719.
5. Chan CH, Janicak PG, Davis JM, Altman E, An-driukaitis S, Hedeker D. Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 197-200.
6. Friedman C, De Mowbray MS, Hamilton V. Imipramine (tofranil) in depressive states: a controlled trial with in-patients. *J Ment Sci* 1961; 107:948-953.
7. Hordern A, Holt NF, Burt CG, Gordon WE. Amitriptyline in depressive states: phenomenology and prognostic considerations. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 815-825.
8. Simpson GM, Lee JH, Cuculic Z, Kellner R. Two dosages of imipramine in hospitalized endogenous and neurotic depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1093-1102.
9. Classman AH, Perel JM, Shostak M, Kantor SJ, Fleiss JL. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:197-204.
10. Avery D, Winokur G. The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. *Biol Psychiatry* 1977; 12: 507-523.
11. Davidson JRT, McLeod MN, Kurland AA, White HL. Antidepressant drug therapy in psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1977; 131:493-496.
12. Avery D, Lubrano A. Depression treated with imipramine and ECT: the De Carolis study reconsidered. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 559-562.
13. Charney DS, Nelson JC. Delusional and nondelusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 328-333.
14. Brown RP, Frances A, Kocsis JH, Mann JJ. Psychotic vs. nonpsychotic depression: comparison of

- treatment response. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 635-637.
15. Nelson WH, Khan A, Orr WW. Delusional depression, phenomenology, neuroendocrine function and tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 1984; 6: 297-306.
 16. Howarth BG, Grace MGA. Depression, drugs, and delusions. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1145-1147.
 17. Kocsis JH, Croughan JL, Katz MM, et al. Severe major depression without psychotic features. *Am J Psychiatry* 1990; 147:621-624.
 18. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142:430-436.
 19. Anton RF, Burch EA. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1203-1208.
 20. Janicak PG, Easton M, Comaty JE, Dowd S, Davis JM. Efficacy of ECT in psychotic and nonpsychotic depression. *Convuls Ther* 1989; 5: 314-320.
 21. Fogelson DL, Bystritsky A, Sussman N. Interrelationships between major depression and the anxiety disorders: clinical relevance. *Psychiatr Ann* 1988; 18: 158-167.
 22. Boulenger JP, Lavalley YS. Mixed anxiety and depression. Diagnostic issues. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl 1): 3-8.
 - 22a. Preskorn SH, Fast G. Beyond signs and symptoms: the case against a mixed anxiety and depression category. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl 1).
 23. Lahmeyer HW. Seasonal affective disorders. *Psychiatr Med* 1991; 19:105-114.
 24. Blehar MC, Rosenthal NE. Seasonal affective disorders and phototherapy: report of a National Institute of Mental Health-Sponsored Workshop. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:469-474.
 25. Rosenthal NE, Wehr TA. Seasonal affective disorders. *Psychiatr Ann* 1987; 17:670-674.
 26. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:72-80.
 27. Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 829-839.
 28. Rosen LN, Moghadam J. Patterns of seasonal change in mood and behavior: an example from a study of military wives. *Mil Med* 1991; 156: 228-230.

Проблема суицидов

Депрессивные расстройства являются одними из наиболее часто встречающихся и наиболее тяжелых психопатологических состояний. Приблизительно каждый десятый американец переносит на протяжении своей жизни депрессивное состояние, а у каждого двадцатого оно повторяется. Существуют свидетельства, что при определенном характере семейного наследования женщины страдают депрессивными состояниями в 3-4 раза чаще, а у мужчин чаще развивается алкоголизм [1]. Наиболее тяжелым последствием депрессии является проблема самоубийств. **Депрессивные расстройства являются одной из серьезнейших проблем здравоохранения, поскольку являются причиной 70% всех совершенных самоубийств (вследствие самоубийств уровень смертности среди больных депрессивными расстройствами составляет 15%).**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Суициды занимают девятое место среди основных причин смертности в США, а среди подросткового и юношеского населения — третье место. Приблизительно до 40000-50000 американцев ежегодно кончают жизнь самоубийством. **Таким образом, самоубийства в США забирают больше жизней, чем лейкемия и болезни почек, а также тяжело отражается на состоянии родственников, друзей и коллег жертвы самоубийства.** Наиболее высок уровень самоубийств среди людей среднего возраста, преимущественно белых, с предшествующими производственными или юридическими проблемами (в свою очередь, являющиеся скорее результатом, а не причиной), наследственными и часто нелеченными психическими заболеваниями.

За последние 30 лет уровень самоубийств, особенно среди молодых людей (18-30 лет), возрос на 150%, что сочетается с параллельным возрастанием частоты депрессивных состояний и злоупотребления психоактивными веществами.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ВОЗМОЖНОСТИ СУИЦИДА

Практические врачи, расспрашивая больного о суицидальных мыслях, часто боятся обидеть больного и чувствуют себя неловко. Больной же часто испытывает чувство благодарности, если врач своими вопросами доброжелательно помогает высказать его переживания. Первыми диагностическими шагами являются распознавание возможных признаков депрессии и выявление психотравмирующих обстоятельств. После этого врач пытается выяснить, ведут ли эти переживания к мыслям о бессмысленности жизни. В ответ на это больные часто обсуждают возможность совершения самоубийства. Если этого не происходит, то врач должен расспросить больного о его обычных делах и повседневной жизни. Если больной описывает свое существование как безнадежное и серое, врач может вернуться к расспросу о суицидальных намерениях. Важность такого внимательного отношения врача к возможности суицидального поступка подтверждается результатами исследований, показывающих, что 70% людей, совершивших самоубийство, обращались к врачу в течение двух предшествующих месяцев [2]. Суицидальное действие чаще всего является следствием излечимого заболевания, и поэтому своевременное выявление таких намерений и адекватное лечение помогут избежать трагедии.

Естественно, что прямой вопрос относительно мыслей о самоубийстве является самым надежным фактором при оценке потенциальной вероятности суицидального поступка. Однако следует учитывать и другие факторы, которые могут способствовать оценке вероятности совершения суицида.

Факторы риска, связанные с психическими расстройствами

Наиболее часто с суицидальным поведением ассоциируются такие основные виды психической патологии, как депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами. Наибольшему риску подвержены психически больные, не имеющие семьи и проживающие одни, при этом каких-либо различий по признаку пола нет. Вероятность совершения самоубийства для всей популяции психически больных составляет 10,1 5%, по сравнению с 1% в общей популяции населения.

Black и др. (1987) при оценке случаев самоубийств среди больных аффективными расстройствами показали, что в 73% случаев этот поступок совершается больными в течение первых нескольких лет от начала заболевания, с наибольшей вероятностью среди женщин, больных униполярной депрессией, и мужчин, страдающих биполярным расстройством [3].

Beck и др. (1990) указали, что ощущение *безнадежности* у больных типичным депрессивным расстройством являлось наиболее частым симптомом, ассоциирующимся с совершенным суицидом [4]. Это подтверждается также в работе Fawcett и др. (1987), в которой отмечается, что ощущение безнадежности в сочетании с ангедонией, колебания настроения в рамках одного эпизода, сглаживание эмоционального реагирования и бредовые идеи высоко коррелировали с последующим совершением суицидального поступка [5].

Johnson и др. (1990) показали, что вероятность совершения суицида среди больных неосложненным *паническим расстройством* составляет 7% [6]. На основании оценки данных о 18000 больных зрелого возраста они пришли к заключению, что паническое расстройство как самостоятельное заболевание или как сопутствующее связано с риском совершения суицида, сопоставимым с таковым при депрессивном расстройстве.

Проведя анализ тех же первичных данных, Weissman и др. (1989) находят, что 20% больных генерализованным паническим расстройством

и 12% — с состояниями пароксизмальной тревоги совершали суицидальные попытки [7]. Эти результаты не связаны ни с сопутствующим депрессивным расстройством, ни со злоупотреблением психоактивными веществами.

При оценке случаев завершенных суицидов психическими больными выясняется, что от одной четверти до половины больных совершали *суицидальные попытки в прошлом*. Соотношение случаев суицидальных попыток к завершенным самоубийствам составляет 8:1. Отсутствие суицидальных попыток у больного в прошлом при наличии других факторов отнюдь не уменьшает риск совершения суицида, так как завершенные суициды чаще всего являются первой или второй попыткой.

К основным факторам риска совершения суицида психически больными относятся:

- *Мужской пол.*
- *Средний возраст*, в отличие от общей популяции населения, где наибольший риск отмечается у людей пожилого возраста.
- *Принадлежность к белой расе.*
- *Депрессивные состояния и шизофрения* являются ведущими психическими расстройствами, ассоциирующимися с завершенными суицидами.
- *Указания на совершение суицидальной попытки в прошлом* (но не многочисленные попытки).
- *Отрицательные жизненные события.*
- *Госпитализация.*
- *Первые 6-12 месяцев после выписки из стационара* (в особенности для женщин).

Факторы риска, связанные с лечением

В одном из клинических исследований было ¹ показано, что случаи суицидального поведения депрессивных больных, получавших низкие дозы гетероциклических антидепрессантов (менее чем 75 мг/сут) составили 22% от числа всех больных. Эта цифра значительно уменьшалась при повышении дозировки антидепрессантов (11% - 75-150мг/сут, 1% - 150-250 мг/сут, 0,5% - 250 мг/сут) [8]. Эти цифры станут еще более впечатляющими, если

учесть, что более высокие дозировки антидепрессантов назначают более тяжелым депрессивным больным.

Эпидемиологические факторы риска

Завершенные суициды характерны для больных зрелого или пожилого возраста, страдающих депрессивным расстройством. Попытки самоубийства совершают чаще больные молодого возраста, страдающие шизофренией или биполярным расстройством. Для суицидальных попыток характерны следующие факторы риска:

- *Женский пол.*
- *Недавние психотравмирующие события в жизни.*
- *Импульсивность.*
- *Предыдущие суицидальные попытки.*

Смерть в результате самоубийства коррелирует со следующими факторами:

- Мужской пол.
- Психические заболевания.
- Указания на совершенные суициды в семейном анамнезе.

Смерть в результате самоубийства у больных моложе 30 лет коррелирует со следующими факторами:

- Мужчины, белые и американские индейцы.
- Депрессия и другие аффективные расстройства.
- Токсикомания.
- Расстройства потребления пищи.
- Предыдущие суицидальные попытки (не более пяти).
- Социальное подражание (возможно, наиболее важный фактор для американских индейцев).
- Указания на совершенные суициды в семейном анамнезе.

Факторы риска, связанные с анамнезом

Как уже указывалось, большинство завершенных суицидов совершается больными с первой

или со второй попытки. Поэтому отсутствие указаний в анамнезе на суицидальные попытки отнюдь не снижает вероятность суицида. Более того, это обстоятельство указывает на значительный риск подобного результата у больных среднего и пожилого возраста в состоянии первичного депрессивного эпизода, в особенности при наличии других вышеназванных факторов риска.

Больные с указаниями в анамнезе на многочисленные суицидальные попытки не составляют такую уж значительную часть от числа людей, погибающих в результате суицида. К этой категории больных чаще всего относятся молодые люди с характерологическими нарушениями.

Факторы риска, связанные с соматическими / заболеваниями

У большинства соматически больных, совершающих самоубийство, в клинической картине болезни присутствуют признаки сопутствующего излечимого депрессивного расстройства (даже у тех, кто находится в терминальной стадии неизлечимого соматического заболевания). Больные с тяжелыми *респираторными заболеваниями* в три раза чаще, чем другие соматические больные, совершают суицидальные попытки. Суицидальный риск у больных, находящихся на *гемодиализе* или страдающих *раковым заболеванием*, значительно выше, чем в общей популяции населения.

Факторы риска, связанные с употреблением психоактивных веществ

Давно установлена связь между суицидальным поведением и злоупотреблением алкоголем, что подтверждается наличием признаков интоксикации у каждой пятой жертвы самоубийства.

Алкоголь снимает определенные поведенческие ограничения, являясь как бы провоцирующим суицидальное поведение фактором. Алкоголь также вызывает определенные биохимические изменения, подобные тем, которые

происходят при некоторых видах депрессивных расстройств. Таким образом, алкоголь может способствовать усилению тех патофизиологических процессов, которые связаны с развитием депрессивных состояний, что в конечном счете и приводит к тяжелому суицидальному поведению.

Роу и др. (1990) изучали 300 больных алкоголизмом, из которых 20% совершили суицидальные попытки [9]. Отличительными показателями у больных алкоголизмом, совершивших суицидальные попытки, были:

- Больные женщины молодого возраста.
- *Низкий социально-экономический статус.*
- Более интенсивное потребление алкогольных напитков.
- Появление социальных проблем (связанных с алкоголем) в более раннем возрасте.
- Сопутствующая психическая патология на протяжении всей жизни больного, включая:
 - Депрессивное расстройство.
 - Панические расстройства.
 - Фобические расстройства.
 - Состояния генерализованной тревоги.
 - Расстройство личности асоциального круга.
 - Злоупотребление психоактивными веществами.
- Алкоголизм у родственников в двух ближайших поколениях.

Вероятность совершения суицида среди больных алкоголизмом составляет по данным Murphy и Wetzel (1990) 2-3,4%, что значительно отличается от ранее существовавших оценок в 11-15% [10]. Но и эти уточненные данные в 2,5 раза выше, чем в общей популяции населения. Хотя, возможно, что такое увеличение связано с заболеваниями другого круга (например, биполярное расстройство).

Связь между суицидальным поведением и другими видами токсикоманий проявляется в таких показателях, как хроническое употребление наркотических веществ, ранний возраст начала их употребления, указания в анамнезе на передозировку наркотических веществ и расстройства поведения в детском возрасте, психические заболевания (депрессивные расстрой-

ства, алкоголизм) в семейном анамнезе. **Практический врач должен всегда иметь в виду, что больной, имеющий наркоманические тенденции, склонен к импульсивному поведению, что представляет опасность как для него самого, так и для окружающих.**

Биологические факторы риска

В настоящее время установлена определенная корреляция между некоторыми биологическими показателями и суицидальным поведением. К таким показателям относятся:

- Снижение концентрации серотонина и продуктов его обмена в веществе головного мозга и спинномозговой жидкости.
- Увеличение числа серотониновых рецепторов (в частности, 5-НТ₂ в области неокортекса и в тромбоцитах) в сочетании со сниженной активностью пресинаптического серотонина.
- Увеличение числа 5-НТ_{2A} рецепторов в тромбоцитах у больных, совершивших суицидальную попытку вне зависимости от нозологической принадлежности его состояния.

Клиническое значение этих данных заключается в установлении связи между нарушениями в системе серотонина в ЦНС и аутоагрессивным поведением. Эти данные вызвали интерес к разработке специфических препаратов, влияющих на активность серотонина, которые вне зависимости от клинического состояния больного могут купировать проявления импульсивности, агрессивности и суицидального поведения. Было бы желательно проводить целенаправленные исследования эффективности препаратов, воздействующих на активность серотонина (литий, флуоксетин, сертралин, пароксетин и кломипрамин) у суицидальных больных как при депрессии, так и в других состояниях.

СМЕРТНОСТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДРУГИХ ПРИЧИН

Смертность при депрессивных расстройствах может быть связана не только с суицидальными поступками. Снижение концентрации и внимания у депрессивных больных ведет к тому,

что они чаще становятся жертвами аварий и несчастных случаев. К этому также приводит чрезмерное употребление такими больными с целью самолечения различных седативных препаратов и алкоголя. Психотические депрессивные больные могут вести себя иррационально, подвергая тем самым себя опасности. Такие больные могут погибать от недоедания, хотя в настоящее время это встречается редко.

Депрессивные расстройства могут приводить к росту вторичной заболеваемости. Речь идет о различных травматических состояниях и болезнях, связанных с суицидальным поведением, употреблением психоактивных веществ или недоеданием. Также в связи с апатией, пониженной самооценкой и чувством собственной виновности депрессивные больные редко обращаются за помощью к врачам по поводу интеркуррентных заболеваний. И, наконец, проявления депрессии существенно нарушают социально-психологическое функционирование больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winokur G. The development and validity of familial subtypes in primary unipolar depression. *Pharmacopsychiatry* 1982; 15:142-145.
2. Robins E. *The final months*. New York: Oxford University Press, 1981.
3. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Suicide in subtypes of major affective disorder: a comparison

with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:878-880.

4. Beck AT, Brown G, Berchick RJ, Stewart BL, Steer RA. Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 190-195.
5. Fawcett J, Scheftner W, Clark D, Hedeker D, Gibbons R, Coryell W. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 35-40.
6. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 805-808.
7. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989; 321: 1209-1214.
8. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Fawcett JA, Coryell W, Endicott J. Treatment received by depressed patients. *JAMA* 1982; 248:1848-1855.
9. Roy A, Lamparski D, Dejong J, Moore V, Linnoila M. Characteristics of alcoholics who attempt suicide. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 761-765.
10. Murphy GE, Wetzel RD. The lifetime risk of suicide in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 383-392.
11. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 850-855.

Социально-экономические потери, связанные с депрессией

В ряде работ были приведены результаты подсчетов социально-экономических потерь, связанных с депрессией: затрат на здравоохранение, снижение продуктивности, профессионального травматизма,

пропуск рабочих дней, снижение качества продукции из-за расстройства внимания и концентрации. В одной из работ отмечалось, что 3000 больных депрессивным расстройством были

отнесены к категории больных с очень плохим состоянием здоровья и высокой обращаемостью в учреждения здравоохранения, они имели в пять раз больше дней нетрудоспособности, чем в общей популяции за аналогичный период [1]. В другой работе было показано, что степень нетрудоспособности в результате депрессии была одинаковой или тяжелее, чем при таких хронических

соматических заболеваниях, как гипертоническая болезнь, диабет, артрит [2].

Экономические потери общества, подсчитанные на основании этих данных, составили 45 млрд долларов ежегодно [3]. Даже эти цифры не в полной мере отражают экономические потери общества, следует учитывать еще утрату рабочих мест, прекращение профессионального роста и получения образования, снижение семейного функционирования. Данные 15-летнего катамнестического наблюдения свидетельствуют, что у 80% нелеченных депрессивных больных длительное время сохраняется низкий уровень социального функционирования [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Broadhead WE, Blazer DG, George LK, Tse CK. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemicologic survey. JAMA 1990; 264: 2524-2528.
2. Wells KB, Stewart A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients. JAMA 1989; 262: 914-919.
3. Hirschfield RMA, Keller MD, Panico S, et al. The National Depressive and Manic Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. JAMA 1997; 277: 333-340.
4. Kiloh LG, Andrews G, Neilson M. The long-term outcome of depressive illness. Br J Psychiatry 1988; 153: 752-757.

T

Историческая справка

В течение последнего десятилетия интерес к антидепрессивным препаратам поддерживался постоянной целенаправленной, продуманной разработкой новых препаратов этого класса. За это время на рынке в США появилось семь новых препаратов: бупропион (Велбутрин), флуоксетин (Прозак), сертралин (Золофт), пароксетин (Паксил), венлафаксин (Эффексор), нефазодон (Серзон) и миртазапин (Ремерон). Также к ним можно отнести флувоксамин (Лувокс), одобренный в первую очередь для лечения обсессивно-фобических расстройств, а не депрессивных состояний. **Широкий спектр антидепрессантов предоставляет огромные возможности для практических врачей, но одновременно усложняет поставленную перед ними задачу.** Преимуществом является возможность выбора препарата, более точно соответствующего состоянию больного, а сложность заключается в необходимости оценки большего количества информации при назначении конкретного препарата [1]. В табл. 7.1. приводятся основные факторы, которые должен учитывать врач при назначении антидепрессантов.

Вероятность возникновения выраженных депрессивных расстройств в общей популяции населения составляет 3-8%. Появление в 50-х

годах ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклических антидепрессантов (ТЦА) революционизировало терапевтические подходы в области аффективной патологии. Это дало возможность лечить тяжелые депрессивные состояния относительно безопасным и эффективным способом. А, с другой стороны, понимание механизма действия этих препаратов, позволило вплотную подойти к разгадке патофизиологии депрессивного расстройства. В свою очередь, лучшее понимание механизмов формирования этого клинического состояния дает возможность для разработки более совершенных, специфичных и безопасных лекарств.

Антидепрессивные свойства обеих групп препаратов (ИМАО и ТЦА) были открыты случайно. Первым психотропным препаратом, который создавался целенаправленно, стал имипрамин, однако его создавали как потенциальный антипсихотик, но при испытании (Dr. Kuhn, 1958) оказалось, что он эффективен только в отношении депрессивной симптоматики у больных шизофренией [2]. Это и обусловило его применение как антидепрессанта. Ипрониазид разрабатывался как противотуберкулезный препарат, но обнаруженный побочный эффект в виде эйфории заставил George Crane провести его клинические испытания при

Таблица 7.1.

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе антидепрессанта

Безопасность	Переносимость	Эффективность	Стоимость	Простота назначения
Терапевтический индекс (интенсивное лечение)	Коэффициент переносимости (интенсивное лечение)	Общая эффективность	Экономическая	Простота в определении оптимальной дозировки
Безопасность при длительном лечении	Переносимость при длительном лечении	Индивидуальные особенности терапевтической эффективности		Необходимость постепенного наращивания дозировки
фармакодинамическое взаимодействие	фармакокинетическое взаимодействие	Скорость появления терапевтического эффекта		Необходимость дробного назначения препарата в течение дня
		Эффективность при поддерживающем лечении		Необходимость осуществления лекарственного мониторинга
		Эффективность при профилактическом лечении		

Воспроизведено с разрешения Preskom S. Antidepressant drug selection: criteria and options. J Clin Psychiatry 1994; 55 (suppl 9A): 6-22.

депрессивных состояниях [3]. Эти и последующие исследования, выполненные Nathan Kline, подтвердили целесообразность применения ипрониазида для лечения больных депрессивными состояниями [4].

Параллельно разветвлению клинических исследований проводились и фундаментальные фармакологические работы. В них отмечалось, что резерпин и α -метилдопа, применяемые для лечения больных гипертонией, вызывают признаки депрессивного состояния ([5-11]; Bunney WE Jr, и др., неизданные данные). Данные о том, что ИМАО и ТЦА антидепрессанты вызывают функциональное усиление активности норадреналина, а резерпин — ее понижение, позволили Schildkraut (1965) и Bunney и Davis (1965) независимо друг от друга сформулировать норадреналиновую гипотезу депрессии [12, 13]. Подобные же рассуждения легли в основу серотониновой теории [14, 15].

Эффективность этих двух классов антидепрессивных препаратов послужила основанием для создания моделей тестов на животных для скрининга возможного терапевтического эффекта будущих поколений антидепрессантов. К таким моделям относились *donat-test* [16-18], тест *приобретенной беспомощности* [19-23]. Назначение антидепрессантов животным (грызунам) приводило к тому, что испытуемые животные в стандартной моделируемой ситуации вели себя активно более продолжительное вре-

мя. Предполагалось, что норадреналин и серотонин являлись основными нейротрансмиттерами, участвующими в формировании этих поведенческих моделей.

Поскольку терапевтический эффект антидепрессантов связывают с их способностью блокировать обратный захват норадреналина и серотонина, был проведен поиск потенциальных антидепрессантов среди химических соединений, обладающих свойством блокирования обратного захвата нейротрансмиттеров. Это позволило разработать новые препараты, которые могут избирательно блокировать захват норадреналина, или серотонина, или обоих медиаторов одновременно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Preskorn SH Janicak PG, Davis JM, Ayd FA. Advances in the pharmacotherapy of depressive disorders. In: Janicak PG, ed. Principles and practice of psychopharmacotherapy update. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995; 1(2).
2. Kuhn R. The treatment of depressive states with G-22355 (iniipramine hydrochloride). Am J Psychiatry 1958; 115:459-464.
3. Crane GE. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease. Psychiatry Res Rep 1957; 8: 142-152.
4. Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). J Clin Exp Psychopath 1958; 19 (Suppl 1): 72-78.

5. Ayd FJ Jr. Drug-induced depression — fact or fallacy. *NY J Med* 1958; 58: 354-356.
6. Faucett RL, Litin EM, Achor RW. Neuro-pharmacologic action of rauwolfia compounds and its psychodynamic implications. *Arch Neurol Psychi-atr* 1957; 77: 513-518.
7. Jensen K. Depression in patients treated with re-serpine for arterial hypertension. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959; 34: 195-204.
8. Lemieux G, Davignon A, Genest J. Depressive states during rauwolfia therapy for arterial hypertension. *Can Med Assoc J* 1956; 74: 522-526.
9. Dollerey CT, Harington M. Methyldopa in hypertension: clinical and pharmacological studies. *Lancet* 1962; i: 759-763.
10. Smirk H. Hypotensive action of methyldopa. *Br Med J* 1963; 7:146-155.
11. Sourkes TW. The action of α -methyldopa in the brain. *Br Med Bull* 1965; 21: 66-69.
12. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.
13. Bunney WE Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13(6): 483-494.
14. Coppen A, Prange AJ, Hill C, Whybrow PC, Noguera R. Abnormalities of indolamines in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:474-478.
15. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-136.
16. Everett GM. The dopa response potentiation test and its use in screening for antidepressant drugs. In: Garattini S, Dukes MNG, eds. *Antidepressant drugs*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1967.
17. Sulser F, Bickel MH, Brodie BB. The action of des-methylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 144: 321-330.
18. Sulser F, Owens ML, Dingell JV. In vivo modification of biochemical effects of reserpine by desipramine in the hypothalamus of the rat [Abstract]. *Pharmacologist* 1967; 9: 213.
19. Seligman ME, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol* 1967; 74:1-9.
20. Overmier JB, Seligman MEP. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning. *J Comp Physiol Psychol* 1967; 63: 23-33.
21. Seligman ME. Learned helplessness. *Ann Rev Med* 1972; 23:407-412.
22. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioral despair in rats. A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 1979; 47: 379-391.
23. Porsolt RD. Behavioral despair. In: Enna SJ, Ma-luk JB, Richelson E, eds. *Antidepressants: neuro-chemical, behavioral, and clinical perspectives*. New York: Raven Press, 1981.

Механизм действия

В течение последнего десятилетия процесс разработки новых психотропных лекарственных препаратов не зависит от случайных открытий. В

настоящее время он предполагает активный выбор интересующего молекулярного комплекса в ЦНС с последующей разработкой нового

вещества, которое стереоспецифически взаимодействует только с этим комплексом-мишенью [1]. Выбор мишени в этом процессе последовательной разработки лекарства основан на имеющемся знании или гипотетическом предположении о патофизиологическом механизме раз-

вития определенных расстройств. Примерами этих специфических механизмов являются:

- *Активный захват* нейронами нейротрансмиттеров.
- Различные *подтипы рецепторов*, соответствующие определенным нейтрансмиттерам.
- Структурные единицы *ионных каналов*.

Для стереоспецифического воздействия на один из этих механизмов разрабатывается новый молекулярный комплекс. Одновременно структура этого молекулярного комплекса пе-

ределяется таким образом, чтобы он не мог взаимодействовать с другими рецепторами, действие которых связано с нежелательными эффектами (например, холинергические рецепторы). После этого потенциальное лекарственное вещество проходит клинические испытания, результаты которых являются основанием для последующей регистрации. Такая схема разработки новых лекарств стала возможной в психиатрии благодаря накопленным знаниям о центральных и периферических механизмах действия уже существующих психотропных препаратов.

Для того чтобы проиллюстрировать вышесказанное, мы помещаем в табл. 7.2 список лекарств, которые необходимы для воспроизведения того действия, которое оказывает третичный амин ТЦА — амитриптилин. Дело в том, что при назначении амитриптилина больной наряду с ожидаемым антидепрессивным эффектом испытывает большое количество нежелательных побочных действий.

Таблица 7.2.
Спектр фармакологического действия трициклического антидепрессанта амитриптилина (с примерами препаратов с аналогичным избирательным действием)

Лекарственное вещество	Фармакологическое действие
Хлорфенирамин	Блокада H_1 рецепторов
Бензтропин	Блокада ацетилхолиновых рецепторов
Дезипрамин	Подавление захвата норадреналина
SSRI	Подавление захвата серотонина
Нефазадон	Блокада $5-HT_2$ рецепторов
Циметидин	Блокада H_2 рецепторов
Празозин	Блокада α_1 -норадренергических рецепторов
Йохимбин	Блокада α_2 -норадренергических рецепторов
Квинидин	Непосредственная стабилизация клеточной мембраны

Воспроизведено с разрешения Preskorn S. Outpatient management of depression. Caddo OK: Professional Communications Inc., 1994.

При некоторых обстоятельствах лекарство, оказывающее действие на несколько мишеней одновременно, может быть предпочтительней для получения желаемых результатов, таких как более широкое терапевтическое действие (например, широкий спектр действия при таких гетерогенных состояниях, как депрессивное расстройство), большая потенция, более быстрое достижение желаемого эффекта, лучшая переносимость.

При разработке новых лекарственных препаратов существует четыре основные цели:

- Расширение терапевтического индекса препарата.
- Повышение переносимости.
- Сохранение или улучшение их эффективности.
- Сокращение возможного количества фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий.

Новые препараты, в свою очередь, являются инструментом для дальнейшего совершенствования наших знаний о тех патофизиологических механизмах, которые лежат в основе достижения перечисленных целей. Так, наши представления о биологических механизмах аффективных расстройств сформировались на основе результатов клинических испытаний лекарств и вызванных этими препаратами изменений поведения животных в лабораторных условиях [2]. Существующие сегодня теории можно разделить на следующие категории:

- Нейромедиатор—рецептор.
- Мембрана и катион.
- Нейрофизиологические.
- Биологические ритмы.
- Нейроэндокринные.
- Иммунологические.
- Генетические.

Мы хотели бы подчеркнуть, что эти теории нельзя назвать взаимоисключающими. Так, генетически обусловленный дефект клеточной мембраны может вызвать нарушение регуляции взаимодействия нейромедиатора с рецептором. Это в свою очередь может влиять на систему вторичных мессенджеров в необходимых нам нейронах, что влечет за собой изменение био-

логической ритмики в виде нарушения функциональной активности нейроэндокринной системы.

НЕЙРОМЕДИАТОР И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ГИПОТЕЗЫ

Моноаминовые теории депрессий

Катехоламиновая теория

Эта гипотеза, впервые выдвинутая в середине 60-х годов, была связана с представлениями о снижении активности катехоламинов (например, норадреналина) в ЦНС [56, 57]. В противоположность этому при мании предполагалось относительное повышение их активности.

Восходящий норадренергический проводящий путь берет начало в локус церелеус (анатомическое образование состоящее из 5000 нейронов, в которых содержится до 85-90% запаса норадреналина в ЦНС) и проецируется в следующие отделы головного мозга:

- Птпокамп.
- Кору больших полушарий.
- Миндалевидное тело.
- Центры нижних отделов ствола мозга, которые управляют деятельностью симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Считалось, что терапевтическое действие антидепрессантов связано с действием именно на эту систему. Гетероциклические антидепрессанты (ЩА) и ИМАО разными способами вызывают повышение активности норадреналина. ЩА блокируют механизм обратного захвата нейротрансмиттера. Это подавление захвата происходит с момента начала лечения и сохраняется при длительном лечении. Однако клинический эффект этого действия возникает только через некоторое время. ИМАО влияют на ферменты, участвующие в процессе дезаминирования. Результат в обоих случаях заключается в повышении концентрации норадреналина. В первых экспериментальных работах на базе этой гипотезы проводилось измерение уровня концентрации основного(ых) метаболита(ов)

норадреналина (например, 3-метокси-4-гидроксифенилацетиловая кислота) в цереброспинальной жидкости, плазме крови и моче. Целью данных работ было описание биологических механизмов аффективных расстройств, обнаружение биологических маркеров как диагностических показателей и предикторов терапевтической реакции. Эти многообещающие планы не были выполнены в связи с методологическими сложностями при проведении измерений (невозможность учета периферического и центрального происхождения метаболита) и полученными противоречивыми результатами. Результаты большинства исследований показали, что уровень концентрации метаболита в спинномозговой жидкости одинаковый у здоровых людей и у больных депрессивным расстройством. Возможно, это связано с тем, что уровень концентрации метаболита в спинномозговой жидкости не отражает состояние функциональной активности норадреналина в ЦНС.

Разработанный Schildkraut и др. на этой основе количественный показатель депрессии как прогностический инструмент, иллюстрирует наиболее типичное направление этих исследований [3]. Janicak и др. сообщили об отсутствии какой-либо прогностической ценности показателей содержания этого метаболита в моче у больных униполярной депрессией на фоне антидепрессивной терапии и тем самым подвели итог усилиям исследователей в этом направлении [4]. Мы считаем, что практическое применение данного метода для получения диагностических и прогностических показателей сомнительно [5].

У животных назначение гетероциклических препаратов или ИМАО на период от нескольких дней до нескольких недель более четко совпадает по времени с достижением максимального клинического эффекта [6-9]. Эти временные рамки соответствуют наиболее полным адаптивным изменениям в виде снижения чувствительности постсинаптических рецепторов, которое в свою очередь ведет к снижению активности аденилатциклазы. В первоначальной гипотезе депрессия считалась следствием уменьшения уровня концентрации или высвобождения норадреналина или снижения чув-

ствительности рецепторов. Шпозтеза, согласно которой происходит снижение чувствительности рецепторов (или обратная катехоламинавая гипотеза), возникла после того, как было обнаружено, что при длительном назначении антидепрессантов в периферических тканях уменьшается количество β_2 -адренергических рецепторов. Таким образом, депрессия может быть результатом гиперадренергического, а не гипoadренергического состояния. Эта гипотеза подтверждалась нейрофизиологическим действием антидепрессантов при их длительном назначении, которое вызывало уменьшение:

- Содержания *тирозин гидроксилазы* и норадреналина в веществе головного мозга.
- Чувствительности и плотности постсинаптических *β -адренергических рецепторов*.
- Уровня основного обмена в норадренергических нейронах *влокус церелеус*.

В данном контексте, первоначальная теория может также оказаться верной, поскольку недостаток пресинаптической нейротрансмиссии может компенсаторно вызывать повышение активности постсинаптических рецепторов. А нормализация пресинаптической активности должна вести к снижению активности (так называемой "нормализации") постсинаптических рецепторов.

Кроме того, в веществе головного мозга жертв самоубийств и в тромбоцитах больных депрессивным расстройством обнаружено повышенное число β - и α_2 -адренергических рецепторов [10]. Это может означать, что при патологическом увеличении активности этих ауторецепторов происходит по механизму отрицательной обратной связи снижение выброса норадреналина. Также Crews и Smith (1978) после терапии дезипрамином в течение трех недель отмечают адаптацию (снижение активности) α_2 -адренергических рецепторов, что в конечном счете вызывает повышение выделения норадреналина [11].

Все это говорит скорее о снижении, чем о повышении функциональной активности норадреналина в ЦНС (как нейротрансммиттера), поскольку депрессии можно охарактеризовать как состояние повышенной чувствительности кате-

холаминовых рецепторов, вторичное по отношению к недостатку норадреналина. Подобные рассуждения не противоречат первоначальной гипотезе о снижении функциональной активности норадреналина, согласно которому антидепрессанты вызывают нормализацию уровня чувствительности рецепторов. Siever и Davis (1985) усовершенствовали эту концепцию, предполагая возможность нарушения механизма го-меостатической регуляции одновременно в нескольких нейротрансммиттерных системах, что приводит к состоянию неустойчивости и неправильному биохимическому реагированию [12].

Индоламинная теория

Вторым нейротрансммиттером, имеющим отношение к моноаминовой теории, является серотонин (5-НТ) [13]. Более 30 лет назад Bunney и Davis (1965) отметили, что 5-НТ может участвовать в механизме развития депрессии.

Этот нейромедиатор содержится в нескольких проводящих путях, среди которых наиболее важным является путь между ядром шва в среднем мозге и лимбико-септальной зоной (гиппокамп и миндалевидное ядро). У больных депрессивными состояниями, и особенно у суицидальных больных, наблюдаются различные изменения в серотонинергической системе, в том числе:

- Снижение уровня концентрации 5-НТ или его метаболита (5-ННАА), а также уменьшение уровня связывания имипрамина и увеличение числа 5-НТ₂ рецепторов в веществе головного мозга (по материалам постмортальных вскрытий жертв самоубийств) [14].
- Увеличение числа 5-НТ₂ рецепторов в тромбоцитах у больных депрессивным расстройством, которые совершали суицидальные попытки [14].
- Снижение уровня концентрации в спинномозговой жидкости метаболита 5-ННАА у депрессивных больных, выживших после тяжелой суицидальной попытки [15].
- Уменьшение интенсивности захвата 5-НТ в сочетании с уменьшением количества мест связывания имипрамина в тромбоцитах депрессивных больных [16].
- Ослабление реакции пролактина на в/в введение триптофана (предшественник 5-НТ)

у депрессивных больных. Аналогичные результаты были получены с фенфлурамином и т-хлорфенилпиперазином [17].

- Нейтрализация клинической эффективности антидепрессантов *R-хлорофенилаланином*, который подавляет синтез серотонина [18,19].
- Уменьшение содержания в плазме крови предшественников триптофана приводит к снижению качества ремиссии, вызванной лечением антидепрессантами [20].
- Возможное появление самостоятельного или в комбинации с другими препаратами антидепрессивного эффекта триптофана и 5-гидрокситриптофана (предшественники серотонина) [21].
- Так же, как в случае изменения регуляции β -адренергических рецепторов, антидепрессанты уменьшают количество 5-HT рецепторов, но не их способность к связыванию [22].
- Повышение реакции пролактина на тиреотропин-рилизинг гормон, которая опосредуется серотином при проведении электрошоковой терапии [23].
- Повышение функциональной активности и способности к связыванию 5-HT₂ рецепторов после применения электрошока (по материалам постмортальных исследований на животных) [24].

Частичные агонисты

В контексте модели рецептор—лиганд становится ясной роль частичных агонистов. По своей сути эти лиганды являются частичными стимуляторами рецепторов при отсутствии естественных, полных стимуляторов — лигандов. Однако в присутствии естественных лигандов частичные агонисты уменьшают степень стимуляции, так как они конкурируют с полными агонистами (например, 5-HT) в связывании с рецепторами и таким образом выполняют, по сути, функцию антагонистов.

В этом контексте Eison (1990) приводит доводы в пользу общего патологического механизма, лежащего в основе состояния тревоги и депрессии. В поддержку этой позиции он приводит пример *азapiroнов* (буспирон, гепирон, тандоспирон, ипсапирон), которые модулируют активность серотонина, проявляя свой эф-

фект как частичные 5-HT_{1A} агонисты [25]. Он приходит к заключению, что с точки зрения функциональной активности серотонина (повышения или понижения тонуса системы серотонина), эти препараты способны нормализовать нейронную передачу, которая повышена при состояниях тревоги и недостаточна при депрессивных состояниях.

Другие нейротрансмиттеры

Другие нейротрансмиттерные системы также играют определенную роль в развитии депрессии, включая γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), опиоиды и в особенности дофамин (ДА).

Дофамин

Randrup первым высказал представления о роли дофамина в формировании депрессии [26]. В последнее время были получены данные о распределении больных с депрессивными расстройствами на две группы по показателю содержания гомованилиновой кислоты (ГВК) в спинномозговой жидкости. В одной группе больных этот уровень сопоставим с таковым у здоровых, а в другой — существенно снижен [6]. Roy и коллеги (1992) также сообщили о возможном прогностическом значении низкого уровня содержания ГВК в моче у больных депрессивным состоянием, которые совершили суицидальную попытку, по сравнению с теми, кто не проявлял суицидального поведения [27]. В соответствии с более ранними исследованиями Muscat и др. (1992) изучали на животных содержание дофамина при воздействии незначительных, но длительных стрессовых факторов [28,29]. Используя эту модель, они пришли к выводу, что агонисты дофамина (квинпирол, бромокриптин), назначаемые периодически, имели такой же эффект, что и трициклические антидепрессанты. Далее они предположили, что периодическое назначение агонистов дофамина (например, психостимуляторов) может оказаться вполне адекватной антидепрессивной терапией и не сопровождаться повышением толерантности и формированием синдрома отмены. В своем отчете Кариг и Mann (1992) приводят возможные доказательства роли дофамина

в развитии депрессивных расстройств [29], включая:

- Низкий уровень ГВК β спинномозговой жидкости у некоторых больных депрессивными расстройствами.
- Повышенная частота депрессивных расстройств при болезни Паркинсона, а также у больных, принимающих препараты, истощающие запасы дофамина или антагонисты дофамина.
- Антидепрессивный эффект препаратов, которые усиливают выделение дофамина.
- Способность различных классов антидепрессантов и электрошока вызывать у животных усиление действия дофамина.

Теории взаимодействия при депрессии

Теория разрешения

Очевидно, что ни одна из теорий, касающаяся какого-то одного нейромедиатора, не объясняет всех существующих данных о депрессии. В результате были разработаны модели, учитывающие взаимодействие двух или более медиаторных систем. Одной из наиболее убедительных стала теория разрешения, которая постулирует, что снижение активности серотонина в ЦНС делает возможным развитие депрессивной или маниакальной фазы [30]. Само по себе это не является достаточным условием для возникновения эмоциональных нарушений, и только в сочетании с изменениями в функциональной активности норадреналина формируется та или иная фаза аффективного расстройства (понижение уровня серотонина и снижение активности норадреналина лежат в основе депрессивного расстройства, снижение уровня серотонина и повышение уровня норадреналина определяют возникновение маниакального состояния). Эта гипотеза подтверждается следующими данными исследований, проведенных на лабораторных животных:

- Недостаток 5,6-дигидрокситриптамин (5,6, ДГТ) в ядрах серотонинергических нейронов ослабляет процесс подавления способности к

связыванию β -норадренергических рецепторов, вызываемой действием трициклических антидепрессантов [31, 32].

- Недостаточность 6-гидроксидофамина, приводящая к повреждению серотониновых нейронов в дорсальных и вентральных узлах и в локус церелеус, а также блокаде усиления локомоторных реакций на квивазин после нескольких электрошоков.

Теория адренергически — холинергического равновесия

В другой теории взаимодействия обосновывается дисбаланс между холинергической и норадренергическими системами

[33]. Проводящие пути центральной холинергической системы исходят в основном из базальных ядер. Относительное увеличение активности этой системы по сравнению с активностью центральной норадренергической системы может играть существенную роль в формировании депрессии, тогда как относительное уменьшение активности этой же системы может вести к формированию маниакального состояния. Некоторые вещества с холиномиметическими свойствами (например, предшественники ацетилхолина, холинергические агонисты, ингибиторы холинэстеразы) могут иметь клинически положительный эффект при лечении мании (см. разд. "Альтернативные схемы лечения" гл. 10). Нарушения холинергической активности может лежать в основе расстройства сна, возникающем при депрессивных состояниях. При назначении электросудорожной терапии наблюдаются следующие явления, которые согласуются с этой теорией:

- Уменьшение уровня содержания ацетилхолина в веществе головного мозга.
- Повышение активности холинацетилтрансферазы, фермента, играющего наиболее важную роль в разложении ацетилхолина.
- Вызывает высвобождение ацетилхолина в спинномозговую жидкость.
- После серии сеансов формирует характерную картину на электроэнцефалограмме с замедлением ритмики, что чаще всего является следствием холинергического действия.

Теория нескольких измерений

Сторонники этой гипотезы описывают три вида нейрохимических нарушений:

- Причинные.
- Феноменологические.
- Эпифеноменологические (возможно, положительные маркеры состояния).

Так же, как и другие авторы до них, Emrich и соавторы предполагают, что чисто нейрохимические нарушения не объясняют все многочисленные несоответствия и противоречия в результатах исследований с применением различных стабилизаторов настроения [34]. Они высказываются в пользу неустойчивости нескольких нейромедиаторных систем в различных областях мозга.

Они утверждают, что три препарата—стабилизатора настроения (литий, вальпроат, карбамазепин) могут оказывать свое действие в двух разных зонах головного мозга, ответственных за эмоциональную регуляцию (одна отвечает за формирование депрессии, другая — мании). Нарушения в этих зонах могут быть связаны с различными нейромедиаторными системами. При этом стабилизатор настроения может действовать на обе зоны, а однонаправленные препараты (например, гетероциклические антидепрессанты) только на одну из зон.

Теория нарушения системы вторичных мессенджеров

Основой рецептора являются гликопротеиды, вкрапленные в двойной слой липидов в клеточной мембране. Они способны обнаруживать минимальные количества определенных лигандов (нейротрансмиттеров, гормонов и т.п.). Такое взаимодействие между рецептором и лигандом происходит в рамках системы клеточной трансдукции (энзимы, ионные каналы), которая управляет различными внутриклеточными процессами.

Исследования внутриклеточной системы передачи информации показали, что ее нарушение, связанное с мембранным рецептором и нейротрансмиттером (системой первичных мессенджеров), может

являться патогенетически важным в развитии эмоциональных расстройств [35].

В связи с этим было высказано предположение, что аффективные нарушения являются результатом взаимных помех между основными системами внутриклеточного преобразования информации (аденилат-циклазой и системой С фосфолипазы). Так, депрессия может быть следствием снижения функционирования циклических монофосфатов, опосредующих клеточную реакцию, при одновременном доминировании (абсолютном или относительном) системы преобразования информации с помощью инозитол трифосфат-диациглицерола. Обратное соотношение может быть связано с развитием мании.

ТЕОРИЯ ВЗАМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ И КАТИОНОВ

Некоторые функции клеточной мембраны (мембранный потенциал, транспорт моноаминов и обратный захват) частично зависят от механизма переноса катионов. Существует предположение о генетическом нарушении одного из звеньев этого механизма, которое ведет к дисфункции клеточной мембраны, являющейся предпосылкой развития аффективного расстройства. Так, у больных с биполярным расстройством обнаруживается определенное более высокое соотношение между внутриклеточным и внешним содержанием лития, чем у здоровых людей [36,37]. Эти данные позволяют говорить о роли лития в патогенезе и терапии аффективных расстройств,

ТЕОРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Halberg (1968) сформулировал понятие дисин-хронизации циркадных ритмов при депрессии, в то время как Goodwill (1982) обнаружил ускорение ритмики у больных, страдающих депрессивными расстройствами, а Schulz и Lund (1985) — снижение амплитуды в этих фазах [38-40]. Примечательным является способность антидепрессантов менять эту ритмику, вероят-

но, путем связывания с рецепторами супрахиазматических ядер [41].

Соответствующим примером этому могут служить нарушения режима сна и бодрствования у больных депрессивными расстройствами. Сюда входят компоненты, как не связанные с фазой быстрого движения глаз, включая:

- Уменьшение *общего времени сна*.
- Увеличение периода засыпания.
- Снижение *порога пробуждения*.
- Увеличение *периода бодрствования*.
- *Раннее утреннее пробуждение и бессонница*, так и связанные с фазой быстрого движения глаз:
- Сокращение *времени перехода к фазе быстрого движения глаз*.
- Увеличение в процессе сна частоты появления фаз быстрого движения глаз.
- *Перераспределение частоты этих фаз с увеличением в утренние часы*.

Наличие у больного трех последних компонентов свидетельствует о состоянии перевозбуждения [31].

Представления о биологической основе сезонных аффективных расстройств и терапевтического действия фототерапии также относятся к этой группе теорий. Например, Skewerger и коллеги сообщили, что уровень концентрации норадреналина в плазме крови и степень выраженности депрессивной симптоматики при сезонных аффективных расстройствах находятся в обратно пропорциональной зависимости [42]. Depue и др. в своем исследовании возможной роли *дофамина* в патогенезе сезонного аффективного расстройства отмечают, что изначальный уровень пролактина не меняется в зависимости от времени года или успешно проведенного светолечения [43]. Этот уровень был значительно ниже в основной группе, чем в контрольной, следовательно, он может служить отличительным маркером сезонного аффективного расстройства.

Эти результаты не исключают возможной роли *серотонинергической системы*, которая может также влиять на уровень пролактина. Имеются указания на антидепрессивный эф-

фект таких веществ, как *L-триптофан* и *α-фен-флурамин*—непрямых агонистов серотонина [44]. Jacobsen сообщил об эйфорической, стимулирующей реакции на введение агониста серотонина tCPP у 10 больных сезонным аффективным расстройством [45]. В заключение **Lacoste и Wirz-Justice описали сезонные колебания** уровня серотонина у здоровых людей (зимой этот уровень существенно ниже, чем летом) [46].

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ТЕОРИИ

С депрессией связывают гиперсекрецию кортизола, ослабление реакции гормона роста и пролактина, ослабление реакции тиреотропин-стимулирующего гормона, снижение секреции лютеинизирующего гормона и нарушения в активности β-эндорфина, вазопрессина и кальцитонина.

Как подытожили Gold и др. (1988), острые психические и физиологические изменения при *общем адаптационном синдроме* почти полностью идентичны нарушениям при депрессивном расстройстве [47]. Они высказали предположение, что депрессию можно трактовать как вышедшую из-под обычного контроля острую генерализованную стрессовую реакцию. Далее, они ссылаются на нарушение активности глюкокортикоидов, которой обычно противодействуют нейроны, продуцирующие адрено-кортикотропный релизинг гормон, а также нейроны locus ceruleus, входящие в норадре-нергическую систему и дополнительно опосредующие иммуносупрессию. Эта активность обычно противостоит чрезмерному или продолжительному проявлению стрессовой реакции.

Расстройство циркадного ритма кортизола связывают с дисрегуляцией по оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники. Депрессия ассоциируется с утратой механизма обратной связи в регуляции секреции кортизола, что приводит к формированию высокого уровня кортизола. Тест дексаметозоновой супрессии демонстрирует связь между депрессивным расстройством и секрецией кортизола. Приблизительно у 50% больных депрессивным расстройством отсутствует реакция подавления кортизола. Бо-

лее того, сохранение этого феномена, несмотря на клиническое улучшение состояния больного, свидетельствует о высоком риске обострения заболевания или вероятности суицидальной попытки [48,49].

Нарушение регуляции по оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники вызывает снижение тиреоидной функции. Вероятно, существование связи между нарушением реакции тиреотропного гормона на тиреотропин-рилизинг гормон и депрессивной симптоматикой. У больных униполярным расстройством эта реакция ослаблена, а у депрессивных больных, страдающих биполярным расстройством, — повышенная (см. также гл. 1).

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Согласно существующим гипотезам, депрессия может изменять состояние иммунной системы или нераспознанный инфекционный процесс может вызывать эмоциональные расстройства. **Bartrop и др. (1977) и Schleifer и др. (1983)** сообщали об ослаблении иммунной системы после периода тяжелых личных переживаний [50,51].

Schleifer и др. (1989) обнаружили существенные, связанные с возрастом, иммунологические различия при сравнении 91 депрессивного больного с униполярным расстройством с контрольной группой здоровых людей. В частности, у депрессивных больных пожилого возраста не усиливается митогенная реакция и не происходит увеличение числа Т4 лимфоцитов в отличие от представителей контрольной группы [52]. Не исключено также, что в возникновении этого феномена играет определенную роль повышение уровня кортизола.

Возможно, что при некоторых подтипах депрессивных расстройств происходит изменение состояния иммунной системы. Теория об инфекционном происхождении аффективных расстройств до сих пор адекватно не исследовалась.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Генетические исследования указывают на участие наследственных факторов в развитии первичных аффективных расстройств.

В семьях больных биполярным расстройством выявлена высокая частота биполярных и униполярных аффективных расстройств у ближайших родственников (диагноз униполярного расстройства можно считать относительным, так как часть больных, возможно, еще не перенесла маниакальный эпизод). В семьях больных униполярным расстройством отмечается высокая частота именно униполярного, а не биполярного расстройства. Если допустить, что униполярное и биполярное расстройства наследуются независимо друг от друга, то можно говорить как минимум о двух вариантах депрессивного расстройства. Мы до сих пор не обладаем сведениями о локализации генов, ответственных за возникновение аффективных расстройств, так же как не знаем, каким образом происходит трансформация генетической информации из поврежденных генов в заболевания эмоциональной сферы. Исследования с использованием рекомбинантной ДНК позволяют определять возможные локусы, связанные с аффективными расстройствами (вероятно, X или XI хромосомы) [53]. Возможно, и в других хромосомах существуют локусы, связанные с аффективной патологией [54]. И униполярные, и биполярные аффективные расстройства имеют тенденции к рекуррентному и прогрессирующему течению.

Post (1992) высказал предположение, что нарушение экспрессии гена в раннем эпизоде под воздействием стресса, может иметь далеко идущие последствия, отражающиеся на чувствительности к тем же стрессам, различиях в терапевтической реактивности и т. д. С этих позиций он высказывает убеждение, что адекватная медикаментозная профилактика может прерывать явление "эпизода, порождающего эпизод", но последующие обострения могут нейтрализовать эффект предыдущей терапии [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времени появления первой катехоламиновой гипотезы, в которой пытаются выделить биологический механизм, лежащий в основе эмоциональных расстройств, намечился постепенный переход от рассмотрения единичных медиаторных систем к оценке взаимоотноше-

ний между различными нейротрансмиттерами. Самые последние теории рассматривают не только действие подобных "первичных мессенджеров" на клеточные рецепторы, а и процесс внутриклеточной трансформации информации системой "вторичных мессенджеров" в постсинаптических нейронах.

Также многие из этих нейротрансмиттерных систем взаимодействуют с нейроэндокринными факторами, циркадной ритмикой и нейрофизиологическими функциями, которые могут нарушаться при аффективных расстройствах. К тому же основой этой патологии могут быть генетические факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Preskorn S. Targeted pharmacokinetics in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9:13-20.
2. Richelson E. Biological basis of depression and therapeutic relevance. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl6):4-10.
3. Mooney JJ, Schatzberg AF, Cole JO, et al. Urinary 3-methoxy-4-hydroxy phenylglycol and the Depression-Type Score as predictors of differential responses to antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(6): 339-343.
4. Janicak PG, Davis JM, Chan C, Altman E, Hede-ker D. Failure of urinary MHPG levels to predict treatment response in patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1398-1402.
5. Davis JM, Bresnahan DB. Psychopharmacology in clinical psychiatry. In: Hales RE, Frances AJ, eds. *Psychiatry update*. American Psychiatric Association Annual Review. Vol 6. Washington DC: American Psychiatric Press, 1987.
6. Vetulani J, Stawarz RJ, Dingell JV, Sulser F. A possible common mechanism of action of antidepressant treatments: reduction in the sensitivity of the nonadrenergic cyclic AMP-generating system in the rat limbic forebrain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1976; 293(2): 109-114.
7. Banerjee SP, Kung LS, Riggi SJ, Chanda, SK. Development of beta-adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants.

Nature 1977; 268:455-456.

8. Pandey GN, Heinze WJ, Brown BD, Davis JM. Elec-troconvulsive shock treatment decreases beta-adrenergic receptor sensitivity in rat brain. *Nature* 1979; 280: 234-235.

9. Pandey GN, Janicak PG, Javaid JI, Davis JM. Increased ³H-clonidine binding in the platelets of patients with depressive and schizophrenic disorders. **Psychiatry Res** 1987; 28: 73-88.
10. Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. **Biol Psychiatry** 1990; 28: 215-222.
11. Crews FJ, Smith CB. Presynaptic alpha receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. **Science** 1978; 202: 322-324.
12. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. **Am J Psychiatry** 1985; 142: 1017-1031.
13. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. **Arch Gen Psychiatry** 1965; 13: 483-494.
14. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. **Lancet** 1983; i: 214-216.
15. Asberg M, Schalling D, Traskman-Bendy L, Wagner A. Psychobiology of suicide, impulsivity and related phenomena. In: Meltzer HY, ed. **Psycho-pharmacology: the third generation of progress**. New York: Raven Press, 1987; 655-668.
16. Tuomisto J, Tukiainen E. Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from depressed patients. **Nature** 1976; 262: 596-598.
17. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects. **Am J Psychiatry** 1991; 148: 1518-1525.
18. Shopsin B, Freedman E, Gershon S. PCPA reversal of tranylcypromine effects in depressed patients. **Arch Gen Psychiatry** 1976; 33: 811-819.
19. Shopsin B, Gershon S, Goldstein M, Freedman E, Wilk S. Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. **Psychopharmacol Commun** 1975; 1: 239-249.
20. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. **Arch Gen Psychiatry** 1990; 47: 411-418.
21. Van Praag HM. Management of depression with serotonin precursors. **Biol Psych** 1981; 16: 291-310.

22. Peroutka SJ, Snyder SH. Long-term antidepressant treatment decreases spiperidol-labelled serotonin receptor binding. *Science* 1980; 210: 88-90.
 23. Aperia B, Thoren M, Wetterberg L. Prolactin and thyrotropin in serum during ECT in patients with major depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 302-308.
 24. Stockmeier CA, Kellar KJ. In vivo regulation of the serotonin-2 receptor in rat brain. *Life Sci* 1986; 38:117-127.
 25. Eison MS. Azapirones: mechanism of action in anxiety and depression. *Drug Therapy* 1990; Aug (Suppl): 3-8.
 26. Randrup A, Munkvad I, Fog R, et al. Mania, depression and brain dopamine. In: Essman WB, Valzelli L, eds. *Current developments in psychopharmacology*. New York: Spectrum Publications, 1975; 207-209.
 27. Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indices of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:447-450.
 28. Muscat R, Papp M, Willner P. Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31:937-946.
 29. Kapur S, Mann JJ. Role of the dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32:1-17.
 30. Prange AJ Jr, Wilson IC, Lynn CW, Alltop LB, Stike-leather RA. L-Tryptophan in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 56-62.
 31. Stockmeier CA, Martino AM, Kellar KJ. A strong influence of serotonin axons on β -adrenergic receptors in rat brain. *Science* 1985; 230:323-325.
 32. Janowski A, Okada F, Manier DH, Applegate CD, Sulser F, Streranka LR. Role of serotonergic input in the regulation of the β -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system. *Science* 1982; 218: 900-901.
 33. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2:632-635.
 34. Emrich HM/Wolf R. Recent neurochemical and pharmacological aspects of the pathogenesis and therapy of affective psychoses. *Pharmacol Toxi-col* 1990; 66 (Suppl 3): 5-12.
 35. Wachtel H. The second messenger dysbalance hypothesis of affective disorders. *Pharmacopsychiat* 1990; 23: 27-32.
 36. Dorus E, Pandey GN, Shaughnessy R, et al. Lithium transport across red blood cell membrane: a cell membrane abnormality in manic-depressive illness. *Science* 1979; 205:932-934.
10. —

37. Pandey GN, Dorus E, Davis JM, Tosteson DC. Lithium transport in human red blood cells: genetic and clinical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 902-908.
38. Halberg F. Physiological considerations underlying rhythmicity with special reference to emotional illness. In: de Ajuriaguerra JG, ed. *Cycles biologique et psychiatric*. Paris: Geneve & Masson, 1968.
39. Goodwin FK, Wirz-Justice A, Wehr T. Evidence that the pathophysiology of depression and the mechanism of action of antidepressant drugs involve alterations in circadian rhythms. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 31: 1-11.
40. Schulz H, Lund R. On the origins of early REM episodes in the sleep of depressed patients: a comparison of 3 hypotheses. *Psychiatry Res* 1985; 16: 65-77.
41. Wirz-Justice A, Krauchi K, Morimasa T, Willener R, Peer H. Circadian rhythm of ³H-imipramine binding in the rat suprachiasmatic nuclei. *Eur J Pharmacol* 1983; 87: 331-333.
42. Skewer RB, Duncan C, Jacobsen FM, et al. The neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy. *J Biol Rhythms* 1988; 3: 135-153.
43. Depue RA, Arbisi P, Spoont MR, Ainsworth RT. Dopamine functioning in the behavioral facilitation system and seasonal variation in behavior: normal population and clinical studies. In: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal affective disorders and phototherapy*. New York: Guilford Press, 1989.
44. O'Rourke D, Wurtmann JJ, Brzeskinski A, Abou-Nader T, Marchant P, Wurtman RJ. Treatment of seasonal affective disorder with d-fenfluramine. *Ann NY Acad Sci* 1987; 499: 329-330.
45. Jacobsen FM, Sack DA, Wehr TA, Rogers S, Rosenthal NE. Neuroendocrine response to 5-hydroxytryptophan in seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 1086-1091.
46. Lacoste V, Wirtz-Justice A. Seasonal variation in normal subjects: an update of variables current in depression research. In: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal affective disorders and phototherapy*. New York: Guilford Press, 1989.
47. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neuro-biology of stress. Parts 1 and 2. *N Engl J Med* 1988; 319 (6): 348-353 and 1988; 319(7): 413-420.
48. Dysken MW, Pandey GN, Chang SS, Hicks R, Davis JM. Serial postdexamethasone cortisol levels in a

- patient undergoing ECT. *Am J Psychiatry* 1979; 136(10): 1328-1329.
49. The APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry. The DST: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1253-1262.
 50. Bartrop RW, Lazarus L, Luckhurst E, Kiloh LG, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977; i: 834-836.
 51. Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, Thornton JC, Stein M. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA* 1983; 250(3): 374-377.
 52. Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, Cohen J, Stein M. Major depressive disorder and immunity: role of age, sex, severity and hospitalization. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 81-87.
 53. Gershon ES, Berrettini W, Nurnberger Jr, Goldin LR. Genetics of affective illness. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology. the third generation of progress.* New York: Raven Press, 1987:481-491.
 54. Berrettini WH, Goldin LR, Gelernter S, Gejman PV, Gershon ES, Detera-Wadleigh S. X-chromosome markers and manic-depressive illness: rejection of linkage to xq28 in nine bipolar pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 366-373.
 55. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:999-1010.
 56. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.
 57. Bunney WE Jr, Davis JMN. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13(6): 483-494.
-

План лечения

Большинство психических заболеваний имеют хроническое течение, при котором наблюдается не один эпизод болезни. К психическим заболеваниям нельзя применить понятие излечимость в том смысле, как мы понимаем излечимость пневмонии. Тем не менее эффективное лечение может привести к длительной ремиссии. Некоторые заболевания имеют приступообразное течение с асимптоматическим состоянием (или с минимальным проявлением симптомов) в межприступных интервалах. Более хроническое течение заключается в наличие постоянной симптоматики, которая может то усиливаться, то ослабевать или, напротив, формировать устойчивый дефект.

Традиционное различие между аффективными расстройствами и шизофренией заключалось в том, что первые чаще всего носили приступообразный характер, а последняя имела хроническое течение и прогрессирующее

ухудшение симптоматики. Эмиль Крепелин основывал различие между двумя заболеваниями на том, что при аффективных расстройствах, в отличие от шизофрении, характерно раннее наступление ремиссии. Последние данные сви-

детельствуют, что некоторые эмоциональные расстройства могут отличаться хроническим течением и формированием дефекта [1].

План лечения должен учитывать характер течения заболевания. Так, первичное лечение возникшего болезненного состояния должно, несомненно, отличаться от терапии рекуррентного заболевания с кратковременными периодами благополучного состояния. Даже при хроническом заболевании существуют различия в лечении в зависимости от остроты состояния.

УСЛОВИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Сначала необходимо решить, в какой обстановке (в стационаре или амбулаторно) необходимо проводить лечение. Важное значение имеет при этом учет условий жизни больного и существующей социальной поддержки, которые могут способствовать или не способствовать организации лечения больного.

При планировании условий лечения необходимо последовательно выяснить возможное наличие у больного *суицидальных мыслей, признаков психотического состояния* (галлюцина-

ции, бредовые идеи). Действия или суждения больного с признаками психотической депрессии могут быть опасными для окружающих или самого больного. Также необходимо оценить тяжесть эпизода с точки зрения способности больного *обеспечить уход за самим собой*. Очевидно, что у больного в состоянии *двигательного оцепенения* эта способность отсутствует. Даже не в столь тяжелом состоянии депрессивный больной может нуждаться в уходе близких или персонала в специализированных больничных учреждениях, в первую очередь, для обеспечения их безопасности и относительного благополучия до появления терапевтического эффекта антидепрессантов.

Госпитализация также показана при необходимости тщательного наблюдения, дополнительной психодиагностики или применения определенных терапевтических мероприятий (например, электросудорожной терапии).

Следующим шагом при госпитализации является выбор необходимого режима. Например, интенсивное наблюдение и ограничительный режим показаны больным с активным суицидальным поведением, выраженной психотической симптоматикой или выраженными интеллектуальными нарушениями. Обычно больного в начале лечения помещают в острую наблюдательную палату и по мере улучшения его состояния последовательно переводят в палаты или отделения с более свободным режимом вплоть до перевода его на амбулаторное лечение.

ВЫРАБОТКА УСТАНОВКИ БОЛЬНОГО НА ЛЕЧЕНИЕ

После выбора условий лечения врач приступает собственно к лечению. Типичное депрессивное расстройство обычно предполагает медикаментозное вмешательство. Однако психотерапия не ограничивается исключительно назначением лекарств.

Одной из главных ее задач является выработка правильного отношения больного к процессу диагностики и лечения его состояния. Необходимо, чтобы больной доверял врачу и чувствовал удовлетворение от

ю*

общения с ним. В противном случае он может быть скрытным и формальным в общении со специалистом как в период диагностики, так и в процессе лечения, что может привести к нежелательным последствиям, в том числе и к несоблюдению терапевтического режима.

ПЛАЦЕБО НАЗНАЧЕНИЯ

Материалы некоторых исследований указывают на то, что у 15-50% депрессивных больных клиническое состояние улучшается на плацебо назначениях [2]. Необходимо всегда учитывать возможность плацебо реакции, что может быть связано со следующими явлениями:

- Улучшение состояния под влиянием различных *внешних и внутренних факторов*.
- *Спонтанное выздоровление* с течением времени.
- Улучшение состояния в связи с *немедикаментозными аспектами терапии*.
- *Суггестивный эффект* инертного назначения.

Неустойчивость признаков клинического состояния и вероятность выраженного плацебо эффекта характерны для больных со склонностью к невротическому реагированию в преморбиде [3]. Вышесказанное не означает возможность отказа от медикаментозного лечения у таких больных, а скорее указывает на необходимость их учета при всесторонней оценке эффективности лечения.

В противоположность этому существуют факторы, указывающие на низкую вероятность плацебо реакции.

- Наличие развернутого вегетативного синдрома в структуре депрессивного расстройства.
- Выраженность симптоматики (бессонница, отсутствие аппетита, двигательная заторможенность).
- Наличие положительных биологических маркеров (например, отсутствие эффекта супрессии при дексаметазоновом тесте, продолжительность фазы быстрого движения глаз при полисомнографии, слабая реакция тиреотропного гормона на провокацию тиреотропин-рилизинг гормоном).

- Продолжительность текущего депрессивного эпизода (более трех месяцев).
- Характер течения заболевания со времени установления первичного диагноза (рекуррентное или хроническое депрессивное заболевание).

Образовательный уровень, оценка больным собственного состояния и отношение его к врачу и окружающей обстановке также коррелируют с низкой плацебо реакцией [4].

АДЕКВАТНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Под адекватностью антидепрессивной терапии подразумевается адекватность дозировки препарата и адекватность длительности терапии. Безопасность и эффективность дозировки при назначении трициклических антидепрессантов может быть подтверждена с помощью лекарственного мониторинга. В случае назначения других антидепрессантов такое исследование сегодня мало информативно или практически ничего не добавляет к результатам клинического наблюдения за переносимостью лекарства больным и получаемого эффекта при постепенном наращивании доз. В связи с отставленным клиническим проявлением действия антидепрессантов адекватная продолжительность лечения предполагает прием препарата на протяжении, по крайней мере, 4-6 недель. Более раннее появление клинического эффекта свидетельствует о хорошем терапевтическом прогнозе, а отсутствие какой-либо терапевтической реакции спустя 2-3 недели от начала лечения обычно говорит о неблагоприятном исходе лечения.

Применение адекватно разработанного лечения может привести к следующему:

- Полная ремиссия.
- Частичная реакция.
- Отсутствие реакции.
- Развитие побочных эффектов, которые препятствуют применению этой терапевтической схемы.
- Прекращение терапии по другим причинам.

Если в результате применения адекватной схемы лечения не появляются признаки ремис-

сии текущего депрессивного эпизода, то возникает необходимость либо последовательного применения других схем лечения с назначением антидепрессантов других классов, либо назначения дополнительного лекарственного средства. Желательно, чтобы в следующей схеме использовался антидепрессант с другим спектром действия. Если у больного отмечаются признаки положительной клинической реакции, но при этом развиваются выраженные побочные эффекты, то врач может попытаться назначить антидепрессант того же класса, но с другим профилем побочных свойств, или же дополнительные препараты, купирующие данные осложнения. Для дальнейшего усиления частичного ответа можно перевести больного на назначения другого препарата или назначить дополнительное медикаментозное средство (например, литий).

СОЧЕТАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Клиническое проявление действия большинства антидепрессантов отставлено на период более двух недель, в течение которого больные могут не испытывать улучшения своего состояния. Следовательно, на ранних этапах лечения для достижения более быстрого улучшения состояния целесообразно применять дополнительные медикаментозные препараты. Наиболее распространенным примером такого дополнительного назначения может служить применение бензодиазепинов, которые способствуют купированию бессонницы и выраженной тревоги, обычно сопровождающих депрессивное состояние. При этом данные нескольких клинических испытаний с налаженным контролем свидетельствуют, что степень улучшения состояния к концу 4-й недели одинакова как в случае монотерапии антидепрессантами, так и при сочетанном назначении антидепрессанта и бензодиазепинов (отличие заключается только в том, что в последнем случае частичный эффект достигается к концу первой недели).

Сочетанная терапия имеет свои отрицательные и положительные стороны. Назначе-

ние анксиолитиков связано с вероятностью формирования явлений лекарственной зависимости, а также с уменьшением психомоторной заторможенности у суицидальных больных и усилением собственно депрессивных переживаний (см. гл. 6). Однако риск возникновения этих явлений невелик при условии тщательного отбора больных, которым эти препараты могут быть показаны и назначаются только по мере необходимости. Больные всегда должны быть информированы относительно потенциального риска сочетанной терапии и иметь возможность отказаться от приема подобных препаратов, даже в том случае, если риск осложнений минимален. Также больного следует предупредить, что эти препараты могут расстраивать внимание и координацию, а также потенцировать действие алкоголя.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение депрессивного расстройства, которое может отличаться рекуррентным течением, можно разделить на три фазы:

- Неотложная терапия для формирования признаков ремиссии.
- Поддерживающая терапия для предотвращения рецидива в рамках текущего эпизода.
- Профилактическое лечение для предотвращения обострения спустя 6 месяцев после формирования полной ремиссии после предшествующего эпизода.

По достижении состояния ремиссии должен обязательно следовать период поддерживающей терапии, а профилактическое лечение предназначается только тем больным, которые перенесли более одного эпизода депрессивного расстройства. Таким образом, схема лечения предполагает учет не только эффективного, хорошо переносимого и безопасного достижения ремиссии, но и возможность поддержания этой ремиссии и осуществление профилактики будущих обострений.

Вслед за наступлением ремиссии после первичного острого эпизода для предотвращения обострения у больных проводится поддерживающее лечение на протяжении 6-12 меся-

цев. В течение этого периода поддерживается та же дозировка препарата, которая использовалась во время неотложного лечения. После первых четырех месяцев дозировка препарата может постепенно снижаться с окончательным прекращением после шести месяцев. После перенесенного единичного эпизода вероятность последующего обострения в течение первых нескольких месяцев составляет 50%, но с каждым последующим обострением эта цифра увеличивается (после трех обострений вероятность обострения составляет более 90%) [5]. У больных с перенесенным единичным депрессивным эпизодом, но с указанием на депрессивные расстройства у родственников первой степени родства, достаточно высок риск обострения и поэтому поддерживающую терапию рекомендуется продолжать до одного года или более [2].

Лонгитудинальные исследования показывают, что обострения возникают у большинства больных. У некоторых больных последующие обострения могут быть очень редкими с незначительной выраженностью симптомов депрессивного расстройства. У таких больных побочное действие поддерживающей терапии перевешивало бы ее клинический эффект. И, наоборот, у больных с частыми и тяжелыми обострениями и с суицидальным поведением положительное значение поддерживающей терапии намного превосходит отрицательный эффект его осложнений. Пожалуй, только клинический опыт позволяет выбрать правильную тактику в отношении конкретного больного.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Понятие профилактики относится скорее к предотвращению будущих эпизодов, чем к обострению только что перенесенного депрессивного состояния.

Профилактика предполагает продолжение лечения обычно на протяжении нескольких лет. Последнее слово в решении вопроса о профилактическом лечении принадлежит самому больному, поскольку именно ему приходится оценивать влияние побочных эффектов и различных нюансов терапевтического режима на качество

собственной жизни и принимать на
себя расходы

за это лечение. Для того чтобы больной смог принять правильное решение, врач должен предоставить ему следующие сведения:

- *История настоящего заболевания*, включая число перенесенных аффективных эпизодов.
- *Тяжесть предшествующих эпизодов*, включая суицидальные намерения.
- *Продолжительность светлого промежутка* между эпизодами.
- Наличие *остаточной (пусть и незначительной) симптоматики* в период ремиссии.
- Характер *развития* эпизода.

В плане последнего положения больной может вовремя распознать признаки формирующегося обострения и предотвратить дальнейшее его нарастание своевременным медикаментозным вмешательством. С другой стороны, при быстром развитии эпизодов без продромальных явлений больной совместно с врачом может принять решения о необходимости непрерывной профилактической терапии. **В конечном счете только полная информированность**

больного позволяет ему принять правильное решение о том, принимать ли лекарство постоянно или подвергаться риску возможного обострения после прекращения антидепрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janicak PG, O'Connor E. Major affective disorders: issues involving recovery and recurrence. *Curr Opin Psychiatry* 1990; 3:48-53.
2. Brown W, Dornseif B, Wernicke J. Placebo response in depression: a search for predictors. *Psychiatry Res* 1988; 26: 259-264.
3. Kiloh L, Ball J, Garside R. Prognostic factors in treatment of depressive states with imipramine. *BrMedJ* 1962; 1:1225-1227.
4. Downing R, Rickels K. Physicians' prognosis in relationship to drug and placebo response in anxious and depressed psychiatric outpatients. *Nerv Ment Dis* 1973; 156 (2): 109-129.
5. Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, Wolfe N. Relapse in major depressive disorder: analysis with the life table. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 911-915.

Лечение острого депрессивного эпизода

Лечение депрессивного расстройства не отличается от лечения многих заболеваний в общемедицинской практике. Так, клиническое улучшение состояния больного может быть достигнуто с помощью препаратов различных классов с различным спектром действия и побочных эффектов. Наличие выбора медикаментозной терапии предполагает разработку самостоятельных схем их оптимального применения. Нам бы хотелось предложить подобные схемы после обзора данных об эффективности отдельных препаратов.

Эффективность стандартных антидепрессантов при лечении депрессивного расстройства была исследована в более чем в 400 науч-

ных испытаниях с поставленным контролем, а также в многочисленных открытых клинических испытаниях. В итоге можно утверждать, что гетероциклические антидепрессанты оказывают положительный терапевтический эффект у приблизительно 65% больных с непсихотическими формами депрессивных состояний (согласно современным данным ингибиторы моноаминоксидазы обладают такой же эффективностью). В противоположность этому уровень плацебо ответа по данным этих исследований составляет около 35%. (табл. 7.3) [1].

У больных с выраженным депрессивным расстройством эти лекарственные вещества, начиная с 3-7 дня лечения, вызывают поразитель-

ное улучшение психического состояния и существенное уменьшение выраженности депрессии. При проведении антидепрессивной терапии описана линейная зависимость в скорости формирования клинического улучшения с так называемым периодом половинного улучшения, составляющим 10-20 дней. Соответственно у больных, у которых клинический эффект отсутствует в течение 4-6 недель применения адекватного лечения, по всей видимости, не следует ожидать его появления при продолжении этого лечения. Качество улучшения в первые две недели лечения является прогностическим показателем возможного окончательного терапевтического эффекта [2].

Мы предлагаем обобщенные результаты оценки эффективности различных классов антидепрессантов по отношению к плацебо и друг

к другу по материалам научных исследований с использованием двойного слепого метода и рандомизированной выборки.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ И РОДСТВЕННЫЕ ИМ ПРЕПАРАТЫ

Эффективность при неотложном лечении

Имипрамин

Сравнительные исследования имипрами-на и плацебо (с общим числом больных в 2649 человек) показали, что клиническое улучшение наблюдалось у 68% больных, получавших активное лекарственное вещество, по сравнению с 40% больных, принимавших плацебо (табл. 7.4). Те исследо-

Таблица 7.3.

Обобщенные данные об эффективности антидепрессантов по сравнению с плацебо: неотложное лечение

Класс антидепрессантов	Число исследований	Число больных	Положительный ответ при лекарственной терапии, %	Положительный ответ при назначении плацебо, %	Различие, %	Квадратическое отклонение	Значение p
Гетероциклические	79	5159	63	36	27	365	$<10^{-40}$
ИМАО	16	1697	66	32	35	49,9	2×10^{-12}

Таблица 7.4.

Эффективность гетероциклических антидепрессантов по сравнению с плацебо: неотложное лечение

Название препарата	Число исследований	Число больных	Положительный ответ на лекарственную терапию, %	Положительный ответ на назначение плацебо, %	Различие, %	Квадратическое отклонение	Значение p
Первое исследование							
амитриптилин	8	292	60	26	34	30,9	3×10^{-8}
имипрамин	50	2649	68	40	28	184,0	$<10^{-40}$
Второе исследование							
амоксапин	10	386	67	49	18	12,4	4×10^{-4}
бупропион	4	425	55	29	26	26,6	2×10^{-7}
лофепрамин	3	135	79	48	31	4,6	0,02
миансерин	5	336	60	28	31	31,0	2×10^{-8}
тразодон	13	824	59	28	32	93,3	1×10^{-22}

вания, в которых эффективность препарата была не столь убедительна, как правило, отличались различными методологическими недостатками: неадекватная дозировка препарата, несоответствие диагностических шкал, неомогенная выборка больных.

Нам хотелось бы отметить, что, несмотря на очевидное преимущество ймипрамина по отношению к плацебо, клиническое улучшение не возникает приблизительно у 30% больных. Это указывает на то, что многие из этих больных нуждаются в применении других видов медикаментозного вмешательства.

Амитриптилин

Результаты большинства исследований показали, что эффективность амитриптилина превосходит эффективность плацебо. Сравнительная эффективность амитриптилина и имипрамина в большинстве исследований была одинаковой (табл. 7.4 и 7.5). В двух работах эффективность амитриптилина (200 мг) была выше, чем ймипрамина (200 мг), однако эти данные могут быть артефактом, поскольку в группу больных, принимавших имипрамин, были включены больные с психотической депрессией, которые в целом хуже реагируют на лечение [3,4]. При назначении обоих препаратов в разных дозировках (максимальная доза ймипрамина 240 мг/сут и амитриптилина 150 мг/сут) их эффективность оставалась одинаковой. Это позволяет поставить вопрос о возможно более высокой потенции амитриптилина по сравнению с имипрамином в пересчете на один миллиграмм.

Кломипрамин

Кломипрамин был одобрен FDA для лечения обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР). Но во всем мире он также используется как антидепрессант. Результаты шести исследований показывают, что эффективность кломипрамина эквивалентна эффективности стандартных трициклических антидепрессантов. Профиль побочных свойств был сопоставим с таковым у трициклических антидепрессантов (табл. 7.6).

Среди всех гетероциклических антидепрессантов Кломипрамин отличается наибольшей селективностью в отношении обратного захвата серотонина. Однако его терапевтическое действие нельзя отнести на счет только этой медиаторной системы, поскольку его деметилированный метаболит, который взаимодействует в основном с системой норадреналина, может превосходить изначальное вещество по уровню концентрации в плазме крови.

Доксепин

Эффективность доксепина была выше эффективности плацебо и равная эффективности других ТЦА (табл. 7.5). В процессе трех сравнительных исследований амитриптилина, доксепина и ймипрамина продемонстрирована равная эффективность этих препаратов (с незначительной тенденцией к преимуществу ймипрамина) [5-7]. Доксепин менее потенцирован, чем имипрамин, и для достижения оптимального эффекта необходимо применение чуть более высоких дозировок, чем обычные в 200-300 мг/сут. Отчасти это связано с тем, что доксепин име-

Таблица 7.5.

Итоговые данные сравнительных, контролируемых, двойных слепых испытаний эффективности гетероциклических антидепрессантов

Препарат	Число исследований, в которых эффект был				
	выше, чем плацебо	равен плацебо	выше, чем имипрамин	равен имипрамину	ниже, чем имипрамин
Амитриптилин	9	2	2	5	0
Дезипрамин	3	2	0	6	1
Доксепин	2	0	0	3	0
Имипрамин	30	14	—	—	—
Мапротилин	2	2	0	10	0
Нортриптилин	4	0	0	0	0
Протриптилин	2	0	0	2	0
Тримипрамин	1	0	2	0	0

Адаптировано по: Klein DF, Davis JM. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 193-194.

ет наиболее высокий уровень первичного метаболизма среди всех ТЦА (более 1/3 принимаемого вещества) и соответственно для достижения сопоставимого уровня концентрации препарата в крови требуются более значительные дозы.

Очень сложно интерпретировать специфичность действия доксепина при смешанных состояниях тревоги и депрессии, потому что положительное терапевтическое действие препарата может быть результатом как анксиолитических, так и антидепрессивных свойств.

Тримипрамин

Согласно данным нескольких, незначительных по объему, двойных слепых исследований, эффективность тримипрамина была выше, чем эффективность плацебо, и сопоставима с другими стандартными ТЦА (табл. 7.5). В одном более широком исследовании наблюдалась тенденция большей эффективности амитриптилина, однако процентные данные не приводились [8].

Дезипрамин и нортриптилин

Эффективность этих вторичных аминов была одинаковая с эффективностью их родоначальных соединений — третичных аминов (например, амитриптилина) и значительно выше, чем у плацебо (табл. 7.5). **Клинически они часто более предпочтительны, чем третичные амины в связи с более благоприятным профилем побочных свойств.** Однако появление новых классов антидепрессантов (например, селективных ингибиторов обратного за-

хвата серотонина) делает это преимущество клинически весьма относительным.

Протриптилин

При исследованиях, проведенных на амбулаторных больных, этот препарат был более эффективен, чем плацебо, и эквивалентен по эффективности стандартным гетероциклическим антидепрессантам. В связи со своим относительно низким первичным метаболизмом и длительным периодом полувыведения он является более потенцированным препаратом при пересчете на один миллиграмм вещества (средняя суточная дозировка составляет 20-60 мг), чем другие трициклические антидепрессанты (табл. 7.5).

Амоксапин

Эффективность амоксапина была подтверждена в нескольких двойных слепых исследованиях (табл. 7.4 и 7.6). Это производное дибензоксазепина тормозит обратный захват как серотонина, так и норадреналина.

В нескольких сообщениях указывается на антипсихотические свойства его активного метаболита — 8-гидроксиамоксапина, которые могут иметь положительное значение при лечении больных с явлениями психотической депрессии [9]. Этот метаболит имеет выраженную способность к связыванию с дофаминовыми рецепторами, химическую структуру, подобную локсапину, и производит клиническое действие, напоминающее эффект антипсихотических препаратов, включая:

Таблица 7.6.
Сравнительное исследование эффективности первого и второго поколения стандартных антидепрессантов: неотложное лечение

Препарат	Число исследований	Число больных	Положительный ответ на новые АД, %	Положительный ответ на стандартные АД, %	Различие, %
Амоксапин	19	784	79	73	6
Бупропион	4	293	71	72	-1
Кломипрамин	6	350	61	62	-1
Лофепрамин	4	160	55	60	-5
Мапротилин	20	1638	73	72	1
Миансерин	15	1155	58	64	-6
Тразодон	18	913	62	58	4